

*Plasmakonzentrationen von  
Piperacillin-Tazobactam bei Patienten  
mit maligner Grunderkrankung  
Eine Beobachtungsstudie*

**Dissertation**  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Verena Schlüter

geboren am 04.06.1992 in Wolfsburg

### **Gutachter**

1. Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal, Jena
2. PD Dr. Frank Bloos, Jena
3. Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild, Köln

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 04.06.2018

**Tag des Staatsexamens:** 14.12.2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2. Einführung</b>	<b>3</b>
2.1. Inzidenz, Ätiologie und Therapiegrundlagen von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit hämatologischen und soliden Tumoren	3
2.2. Struktur, Wirkmechanismus und Pharmakodynamik von PipTaz	5
2.3. Indikation, Therapieerfolg und Nebenwirkungen der PipTaz-Therapie	7
2.4. Festlegung der Ziel-Piperacillin-Plasmakonzentration	9
<b>3. Ziele der Arbeit</b>	<b>10</b>
<b>4. Patienten und Methoden</b>	<b>11</b>
4.1. Projektdesign	11
4.2. Definitionen	13
4.3. Ein-/ Ausschlusskriterien und Endpunkte	16
4.4. Sammlung und Analyse der Blutproben	17
4.5. Statistik	22
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
5.1. Patientencharakteristika	24
5.2. Pharmakokinetik der intravenösen PipTaz-Bolusapplikation	33
5.3. Messergebnisse der Bestimmung der Piperacillin-Plasmakonzentration vor und vier Stunden nach intravenöser Verabreichung	35
5.4. Einfluss der Piperacillin-Plasmakonzentration auf den klinischen Verlauf	39
5.5. Analyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration	42
5.6. Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration	45
<b>6. Diskussion</b>	<b>48</b>
6.1. Patientencharakteristika	48
6.2. Pharmakokinetik der intravenösen PipTaz-Bolusapplikation	55
6.3. Messergebnisse der Bestimmung der Piperacillin-Plasmakonzentration vor und vier Stunden nach intravenöser Verabreichung	63
6.4. Einfluss der Piperacillin-Plasmakonzentration auf den klinischen Verlauf	69
6.5. Analyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration	73
6.6. Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration	77
6.7. Limitationen	79
<b>7. Schlussfolgerung</b>	<b>81</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>83</b>
<b>9. Quellenverzeichnis</b>	<b>99</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	akute lymphatische Leukämie
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AML	akute myeloische Leukämie
ANV	akutes Nierenversagen
ARC	erhöhte Nierenfunktion ( <i>augmented renal clearance</i> )
AUC	<i>area under curve</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i> (Körpergewicht/(Körpergröße) <sup>2</sup> )
CI	kontinuierliche Infusion ( <i>continuous infusion</i> )
CKD	chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
CML	chronische myeloische Leukämie
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	geschätzte ( <i>estimated</i> ) glomeruläre Filtrationsrate
EI	verlängerte Infusion ( <i>extended infusion</i> )
ESBL	<i>extended spectrum beta-lactamase</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FUO	Fieber unklarer Genese ( <i>fever of unknown origin</i> )
h	Stunde
H.-L.	Hodgkin-Lymphom
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KHK	koronare Herzkrankheit
ID	intermittierende Dosierung ( <i>intermittend dosing</i> )
IL	Interleukin
IQR	Interquartilabstand ( <i>interquartile range</i> )
MDS	myelodysplastisches Syndrom

MHK	minimale Hemmkonzentration
min	Minute
MRGN	multiresistenter Gramnegativer (Keim)
MRSA	methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
n	Zahl der Patienten, auf die ein bestimmtes Merkmal zutrifft
N	Gesamtanzahl der in die Untersuchung einbezogenen Patienten
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
PBP	penicillin-bindende Proteine
PICC-Line	<i>peripherally inserted central catheter</i>
PipTaz	Piperacillin-Tazobactam
PPK	Piperacillin-Plasmakonzentration(en)
PTA	Wahrscheinlichkeit des Erreichens des Zielspiegels ( <i>probability of target attainment</i> )
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SOFA-Score	<i>Sequential-Organ-Failure-Score</i>
TDM	therapeutisches Drug-Monitoring
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
UKJ	Universitätsklinikum Jena
VRE	Vancomycin-resistenter Enterokokkus
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
$\mu$ kat	Mikro-Katal (SI Einheit für Enzymaktivität)

## 1. Zusammenfassung

Patienten mit maligner Grunderkrankung entwickeln im Verlauf ihrer Krankheit häufig Fieber. Ursache für das Fieber sind meist bakterielle Infektionen, aber auch fungale und virale Infektionen sowie nicht-infektiöse Fieberursachen sind möglich. Da Infektionserkrankungen bei onkologischen Patienten aufgrund der krankheits- und therapieassoziierten Immunschwäche schnell progredient verlaufen können, ist bei Hochrisikopatienten eine frühe empirische antiinfektive Therapie nötig. Die aktuellen Leitlinien empfehlen hier zunächst die Monotherapie mit einem Breitspektrumantibiotikum, welches wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist. Das  $\beta$ -Laktamantibiotikum Piperacillin in Kombination mit dem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor Tazobactam erfüllt diese Anforderungen und wird daher bei Patienten mit maligner Grunderkrankung oft als Erstlinientherapie zur Behandlung von vermuteten oder nachgewiesenen Infektionen eingesetzt.

Diese Therapie führt allerdings nur in 50-60% der Fälle zuverlässig zur Entfieberung des Patienten. In der Folge kommen häufig Reserve-medikamente wie z.B. Carbapeneme zum Einsatz, was unter anderem die Entstehung von Resistenzen begünstigt. Studien mit Patienten auf Intensivstationen haben gezeigt, dass Piperacillin/Tazobactam (PipTaz) bei diesen Patienten in vielen Fällen unterdosiert ist. Auch bei febrilen neutropenen Patienten schien sich diese Vermutung zu bestätigen. Eine Unterdosierung von PipTaz könnte dazu führen, dass die nötigen Wirkkonzentrationen nicht erreicht werden und es somit trotz der Wahl eines adäquaten Antibiotikums zum Therapieversagen im Sinne einer Fieberpersistenz oder Infektionsprogression kommt.

Da bisherige Studien zu diesem Thema meist an speziellen Patientenkollektiven mit geringer Teilnehmerzahl durchgeführt wurden, wurde die hier vorliegende Untersuchung veranlasst. Ziel war die Analyse der Prävalenz der PipTaz-Unterdosierung bei Patienten mit maligner Grunderkrankung am Universitätsklinikum Jena. Hierfür wurden Patienten mit soliden Tumoren sowie malignen hämatologischen Erkrankungen mit oder ohne Neutropenie eingeschlossen. Insgesamt wurden 65 Patienten untersucht und massenspektrometrisch die Piperacillin-Plasmakonzentrationen (PPK) im

Dosierungstal und nach 50% des Dosierungsintervalls gemessen. Eine PPK von >64mg/L entsprechend der vierfachen minimalen Hemmkonzentration (MHK) für das Zielpathogen *Pseudomonas aeruginosa* nach 50% des Dosierungsintervalls wurde als adäquat erachtet. Bei sechs Patienten erfolgte zusätzlich eine pharmakokinetische Messreihe, um Veränderungen der Pharmakokinetik von PipTaz bei unserem Patientenkollektiv zu detektieren. Sekundär wurde untersucht, inwiefern der klinische Verlauf von der Höhe der PPK abhängig war und mögliche Einflussfaktoren hierauf identifiziert.

Es zeigte sich, dass mit medianen PPK von 5,6mg/L (IQR 2,1 - 23,0mg/L) im Dosierungstal bzw. 45,5mg/L (IQR 19,4 - 88,0mg/L) nach der Hälfte des Dosierungsintervalls eine große Variabilität der PPK mit Tendenz zu niedrigen Plasmakonzentrationen vorlag. Bezüglich des klinischen Verlaufs konnten jedoch keine Unterschiede der PPK bei Patienten mit oder ohne Fieberpersistenz, Therapiemodifikation, Progression der Infektion in eine SIRS/Sepsis oder Tod durch die Infektion festgestellt werden. Als mögliche Einflussfaktoren bzw. Prädiktoren auf die Höhe der PPK konnten im Regressionsmodell vor allem die eGFR, aber auch der BMI und der ECOG-Performance-Status des Patienten identifiziert werden. Auch jüngere Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen in gutem Allgemeinzustand (niedriger ECOG-Status) stellten ein besonderes Risikokollektiv dar.

Da verschiedene Studien bereits gezeigt haben, dass ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) mit individueller Anpassung der PipTaz-Dosierung zu einem besseren Erreichen der Zielplasmakonzentrationen führt, war zu untersuchen, inwiefern auch unsere Patienten davon profitieren könnten. Obwohl in unserer Analyse keine Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Höhe der PPK gezeigt werden konnte, ist eine ausreichend hohe PPK bei den Patienten dennoch wichtig, um die Resistenzentwicklung der Keime gegen PipTaz zu verringern. Vor dem Hintergrund der Wirtschaftlichkeit wäre es auch möglich, zunächst nur Patienten mit den entsprechenden Risikofaktoren für niedrige PPK in das TDM miteinzubeziehen. Somit könnte die Unterdosierung von PipTaz als Risikofaktor für einen schlechteren klinischen Verlauf und die höhere Rate von Resistenzen minimiert werden.

## 2. Einführung

### 2.1. Inzidenz, Ätiologie und Therapiegrundlagen von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit hämatologischen und soliden Tumoren

Patienten mit maligner Grunderkrankung erleiden häufig Infektionen. Durch die krankheits- oder therapiebedingte Immunsuppression wird zum einen das Auftreten von Infektionen, zum anderen der schwere Verlauf bis hin zu einer systemischen inflammatorischen Immunantwort (SIRS) bzw. Sepsis begünstigt. Besonders gefährdet für diese Komplikationen sind Patienten mit febriler Neutropenie. Diese tritt bei 10-40% der Patienten mit soliden Tumoren und bis zu 80% der Patienten mit hämatologischen Erkrankungen auf (Penack et al. 2014). Infektionen bei onkologischen Patienten sind als potentiell lebensbedrohlich zu betrachten und bedürfen einer frühzeitigen und adäquaten Therapie. Deshalb sollte bei vermuteter oder klinisch nachgewiesener Infektion eine antibiotische Therapie eingeleitet werden (Freifeld et al. 2011, Buchheidt et al. 2004). Diese frühzeitige antibiotische Therapie erfolgt empirisch und oft ohne genaue Kenntnis des verursachenden Krankheitserregers. Eine Verzögerung des Beginns der antibiotischen Therapie kann mit einer erhöhten Mortalität der Patienten einhergehen. Dies ist durch Kumar et al. bei Patienten mit septischem Schock und durch Lin et al. und Legrand et al. bei Patienten mit starker Neutropenie ( $<100$  Zellen/ $\mu\text{L}$ ) nachgewiesen worden (Kumar et al. 2006, Lin et al. 2008, Legrand et al. 2012). Bei Patienten mit febriler Neutropenie kann, auch nach Abschluss der infektiologischen Diagnostik, in etwa der Hälfte der Fälle kein genauer Infektfokus lokalisiert werden. Diese Fieberepisoden werden als ‚Fieber unklarer Genese‘ (FUO) bezeichnet (Buchheidt et al. 2003). Eine klinisch dokumentierte Infektion, also das Auftreten von Fieber zusammen mit eindeutigen Symptomen einer Infektionserkrankung, z.B. einer Pneumonie, jedoch ohne Keimnachweis, liegt bei etwa 20-50% der Patienten vor (Link et al. 2003, Freifeld et al. 2011). Der Nachweis eines infektionsauslösenden Pathogens gelingt in etwa einem Drittel der Fälle zu Beginn der Krankheitsepisode, bei weiteren 20-30% kann im späteren Verlauf ein Keimnachweis erbracht werden (Link et al. 2003). Insgesamt 10-25% der



Patienten mit Fieber in Neutropenie weisen eine Bakteriämie auf, wobei die Inzidenz der Bakteriämie mit der Dauer und Schwere der Neutropenie steigt (Freifeld et al. 2011). Während in den letzten drei Dekaden grampositive Infektionen besonders häufig waren und bis zu 75% der bakteriellen Infektionen bei Patienten in febriler Neutropenie ausmachten (Maschmeyer und Haas 2008, Zinner 1999, Wisplinghoff et al. 2003), scheinen gramnegative Infektionen, insbesondere Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Keimen (z.B. ESBL-Bildner), aktuell in ihrer Häufigkeit wieder zuzunehmen. Die Ursache hierfür wird zum einen in der heutzutage geringeren Nutzung der Fluorchinolon-basierten Prophylaxe bakterieller Infektionen gesehen, die besonders im gramnegativen Spektrum wirksam ist. Zum anderen sorgt die Nutzung verträglicherer Chemotherapien für weniger schwere Neutropenien und weniger schwerwiegende Mukosiden. Diese begünstigen grampositive Infektionen mit Streptokokken und Enterokokken, aber auch gramnegative Infektionen. Nicht zuletzt wird auch die geringere Nutzung von Kathetersystemen, die über einen längeren Zeitraum im Körper verbleiben (Zentrale Venenkatheter, Harnblasenkatheter etc.), dafür verantwortlich gemacht, dass es zu weniger grampositiven Infektionen kommt, da solche Katheter hierfür ein besonderer Risikofaktor sind (Montassier et al. 2013). Auf Grundlage dieser Entwicklungen sollte bei fehlender Kenntnis des Infektionserregers ein Antibiotikum gewählt werden, welches häufige Erreger aus dem grampositiven und gramnegativen Bereich abdeckt und lokale Resistenzmuster berücksichtigt. Bakterien, die innerhalb des Wirkspektrums des gewählten Antibiotikums liegen sollten, sind unter anderem *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus*-Arten (Link et al. 2003, Penack et al. 2014). Das Breitspektrumantibiotikum Piperacillin/Tazobactam (PipTaz) erfüllt diese Anforderungen bei generell günstigem Nebenwirkungsprofil.

## 2.2. Struktur, Wirkmechanismus und Pharmakodynamik von PipTaz

Das halbsynthetische Antibiotikum Piperacillin wurde in den 1970er Jahren entwickelt (Jones et al. 1977). Es gehört zur Gruppe der  $\beta$ -Laktamantibiotika und ist ein Derivat des Penicillins. Die antibakterielle Wirkung von Piperacillin beruht auf der Reaktion mit penicillin-bindenden Proteinen (PBP) der bakteriellen Zellwand. Diese PBP sind Enzyme der Zellwandsynthese wie z.B. Transpeptidasen oder Carboxypeptidasen. Durch die Hemmung ihrer Funktion kommt es zu Zellwanddefekten des Bakteriums und in der Folge zur osmotisch bedingten Bakterizidie (Karow und Lang-Roth 2016).

Piperacillin ähnelt strukturell dem Aminopenicillin Ampicillin. Durch erweiterte  $\alpha$ -Substitutionen besitzt das Acylaminopenicillin Piperacillin allerdings ein breiteres Wirkspektrum und zeichnet sich durch eine besonders gute antimikrobielle Aktivität im grampositiven und gramnegativen Bereich aus. Insbesondere war zum Zeitpunkt der Entwicklung die sehr gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus*-Arten gegenüber anderen Substanzen hervorstechend (Jones et al. 1977). Aufgrund der fehlenden (Magen-)Säure- und  $\beta$ -Laktamase-Festigkeit wird es intravenös in Kombination mit dem  $\beta$ -Laktamaseinhibitor Tazobactam verabreicht. Dieser erweitert das Wirkspektrum von Piperacillin um  $\beta$ -Laktamase-produzierende Keime wie z.B. *Staphylococcus aureus*, die durch hydrolytische Spaltung des  $\beta$ -Laktamrings von Piperacillin gegen das Antibiotikum resistent wären. Trotzdem besitzt PipTaz einige Wirksamkeitslücken: So wirkt das Antibiotikum nicht gegen intrazelluläre Keime wie z.B. *Legionella*- oder *Chlamydia*-Arten. Die zellwandlosen *Mykoplasmen* sind ebenfalls von Natur aus resistent gegen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika, ebenso *Corynebakterium jeikeium* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Des Weiteren wirkt PipTaz nicht gegen *methicillin-resistente Staphylococcus aureus*- Stämme (MRSA). Tazobactam weist keine Wirkung gegen einige  $\beta$ -Laktamase-Subtypen (Molekularklasse B, C, D) sowie einen Teil der  $\beta$ -Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum (ESBL, Klassen A und D) auf. Daher ist PipTaz gegen Bakterien, die diese  $\beta$ -Laktamasen produzieren wirkungslos. Neben der natürlichen Resistenz können Bakterien auch eine Resistenz gegen PipTaz erwerben. Mögliche erworbene Resistenz-

mechanismen bestehen in der Modifikation der penicillin-bindenden Proteine, der Veränderung der Zellwandpermeabilität für PipTaz und der Expression von Multi-Drug-Efflux-Transportern (Fachinformation Tazobac 2013).

PipTaz erreicht die höchsten Plasmakonzentrationen direkt nach der intravenösen Applikation. Es verteilt sich mit Ausnahme des Liquorraums gut in verschiedene Körpergewebe und -flüssigkeiten wie Lunge, Darmmukosa, Galle(-nblase) und Knochen, wo lokale Konzentrationen von 50-100% der Plasmakonzentrationen zu erwarten sind (ebd.). Mit einer Plasmaproteinbindung von circa 20-30% wird PipTaz größtenteils renal per glomerulärer Filtration und tubulärer Exkretion eliminiert (50-70%). Hierbei erfolgt die tubuläre Exkretion über einen Transporter für organische Säuren, über den auch eine Reihe von anderen Metaboliten (z.B. Harnsäure) und Pharmaka ausgeschieden werden. Dies kann zu Interaktionen führen (s. Abschnitt 4.2). Ein geringer Anteil von PipTaz wird außerdem biliär ausgeschieden (Sorgel und Kinzig 1994, Fachinformation Tazobac 2013). Im Allgemeinen stellt sich bei wiederholter Applikation eines Pharmakons nach vier bis fünf Halbwertszeiten (HWZ) ein *steady state* ein, der mit stabilen Konzentrations-Zeitverläufen des Pharmakons einhergeht (Karow und Lang-Roth 2016). Dieser Effekt ist bei der intermittierenden Dosierung von PipTaz (z.B. alle acht Stunden) als gering zu betrachten, da die HWZ in Bereich von einer Stunde liegt (Sorgel und Kinzig 1994, Fachinformation Tazobac 2013). Somit sind nach fünf HWZ bereits nahezu 98% des Pharmakons ausgeschieden. In verschiedenen Studien wird jedoch der *steady state* für die intermittierende Dosierung von PipTaz im Bereich ein bis zwei Therapietagen gesehen (Roberts et al. 2010, Klepser et al. 1997, Occhipinti et al. 1997). In der Arbeit von Roberts et al. von 2010 zeigt sich jedoch auch, dass der Konzentrations-Zeitverlauf von PipTaz bei der ersten und der fünften Dosis nahezu gleich ist (Roberts et al. 2010). Auch für das  $\beta$ -Laktamantibiotikum Ceftazidim zeigt sich bei ähnlicher HWZ wie PipTaz eine Einstellung des *steady states* nach zwei bis drei Applikationen, wobei auch hier die Unterschiede zwischen der Pharmakokinetik der ersten Dosis und im *steady state* marginal sind (Mouton und den Hollander 1994). Somit ist davon auszugehen, dass die Aufdosierung und die Einstellung eines *steady state* von PipTaz nur eine untergeordnete Rolle für das Erreichen adäquater Plasmakonzentrationen spielt.

### **2.3. Indikation, Therapieerfolg und Nebenwirkungen der PipTaz-Therapie**

PipTaz kann je nach Risikokonstellation des Patienten als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden (Karow und Lang-Roth 2016, Paul et al. 2011, Freifeld et al. 2011, Bow et al. 2006, Buchheidt et al. 2003). Typische Indikationen sind schwere Infektionen der Atemwege, schwere intraabdominelle Infektionen sowie Haut- und Weichteilinfektionen (Karow und Lang-Roth 2016).

In circa 50-60% der Fälle führt die PipTaz-Therapie bei onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie zur Entfieberung (Paul et al. 2011, Bow et al. 2006, Del Favero et al. 2001). In Anbetracht der Bedrohung des Patienten durch die Infektion stellt sich die Frage, wodurch die geringen Ansprechraten verursacht werden. Gründe hierfür könnten nicht-infektiöse Fieberursachen („Tumorfieber“ oder „Arzneimittelfieber“), invasive Pilzinfektionen oder virale Infektionen (Pagano et al. 2011, Gea-Banacloche 2013) oder eine Infektion mit einem multiresistenten Keim sein (Vehreschild et al. 2014, Maschmeyer und Haas 2008). Allerdings sind diese Ursachen nicht häufig genug, um ein Therapieversagen in 40-50% der Patienten vollständig zu erklären. Eine weitere mögliche Ursache für eine nicht ausreichende Wirkung von PipTaz könnte eine zu niedrige Plasmakonzentration am Wirkort des Antibiotikums sein. Studien bei Patienten auf Intensivstationen und Patienten mit septischem Krankheitsbild zeigen starke Hinweise, dass  $\beta$ -Laktamantibiotika und im Speziellen auch PipTaz bei diesen Patienten unterdosiert sein könnten (Udy et al. 2015b, De Waele et al. 2014b, Taccone et al. 2010). Neben der Begünstigung eines schwereren Verlaufes der Infektionserkrankung oder der Resistenzentwicklung führt eine Unterdosierung auch zu einer höheren Frequenz von Therapiemodifikationen im Rahmen der antiinfektiven Therapie. Durch den häufigeren Einsatz von Reservemedikamenten wie z.B. Carbapenemen wird die Entstehung von Resistenzen gegen diese ebenfalls begünstigt (Link et al. 2003). Weiterhin entstehen durch den Einsatz von Reserveantibiotika und längere Krankenhausaufenthalte aufgrund der verlängerten Krankheitsdauer auch höhere Therapiekosten. In Anbetracht des derzeit bestehenden demografischen Wandels sowie der steigenden Anzahl von Krebserkrankungen stellen erhöhte Therapiekosten eine Herausforderung

für das Gesundheitssystem dar (Gulland 2014). Nicht zuletzt stellt eine persistierende oder progrediente Infektion mit wiederholter Änderung des Therapieschemas für den betroffenen Patienten sowohl eine körperliche Bedrohung als auch eine verstärkte psychische Belastung dar. Es ist daher erstrebenswert, eine zu niedrige Plasmakonzentration von PipTaz als mögliche Ursache für das Versagen der primären antibiotischen Therapie zu verhindern und damit auch den Einsatz der Reserveantibiotika und die infektbedingte Krankheitsdauer und Mortalität zu minimieren.

Neben der zu geringen Dosierung von PipTaz und den damit verbundenen Problemen kann jedoch auch eine Überdosierung zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Hierzu werden in der Fachinformation für das Medikament vor allem das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe genannt, außerdem bei intravenöser Verabreichung höherer Dosen PipTaz eine Erhöhung der neuromuskulären Erregbarkeit mit der Möglichkeit von Krampfanfällen (Fachinformation Tazobac 2013). Es ist jedoch prinzipiell denkbar, dass auch andere typische Nebenwirkungen von PipTaz gehäuft auftreten, wenn eine Überdosierung stattfindet. Des Weiteren existieren Fallberichte über das Auftreten seltenerer Nebenwirkungen wie z.B. akute interstitielle Nephritis, Thrombozytopenie oder Neurotoxizität, wobei der Zusammenhang mit einer Überdosierung unklar bleibt (Shaik et al. 2015, Neves et al. 2015, Soto et al. 1993). *In vitro* wurde außerdem eine Beeinträchtigung der angeborenen Immunabwehr durch diverse Antibiotikaklassen gezeigt. Dabei fiel Piperacillin durch eine Inhibierung der Phagozytose der Monozyten auf, während andere Antibiotikaklassen wie Fluorchinolone, Makrolide und Tetrazykline modulatorisch an Toll-like-Rezeptoren wirkten (Bode et al. 2014). Inwiefern die beschriebenen Effekte auch *in vivo* auftreten und inwiefern dies die Behandlung des Infektes beeinflusst, bleibt jedoch unklar.

## 2.4. Festlegung der Ziel-Piperacillin-Plasmakonzentration

Für *Pseudomonas aeruginosa* als wichtiges Zielpathogen von PipTaz liegt nach den Angaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) eine minimale Hemmkonzentration (MHK) von 16mg/L vor. Bei Piperacillin-Plasmakonzentrationen (PPK) unter 16mg/L gilt *Pseudomonas aeruginosa* als resistent gegenüber PipTaz. Somit wird angenommen, dass diese Plasmakonzentration überschritten werden muss, um eine Wirksamkeit gegen dieses Bakterium zu erzielen (EUCAST 2014). Da PipTaz als  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum eine zeitabhängige antibakterielle Wirkung hat und keinen nennenswerten postantibiotischen Effekt aufweist, ist die Zeitspanne der PPK oberhalb der MHK entscheidend für die gute Wirksamkeit des Antibiotikums. Diese wird im Bereich von 30% für eine bakteriostatische und 40-70% des Dosierungsintervalls für eine bakterizide Aktivität angegeben (Theuretzbacher 2012, Drusano 2004, Craig 1998). Für immunkompromittierte Patienten in febriler Neutropenie gibt es Hinweise, dass eine längere Zeit oberhalb der MHK (>75% des Dosierungsintervalls) mit einer höheren klinischen Ansprechrates einhergeht (Ariano et al. 2005). Des Weiteren wurde festgestellt, dass  $\beta$ -Laktam-Plasmakonzentrationen in Höhe der vier- bis fünffachen MHK mit einer maximalen bakteriziden Aktivität assoziiert sind (Tam et al. 2002, Mouton und den Hollander 1994).

Aus diesem Grund wurde in unserer Untersuchung eine PPK oberhalb der vierfachen MHK für 50% des Dosierungsintervalls als adäquat erachtet und als Referenzwert genutzt. Dies entspricht einer PPK von >64mg/L für *Pseudomonas aeruginosa* als Zielpathogen der empirischen antibakteriellen Therapie mit PipTaz.

Es ist möglich, dass diese Grenzwerte als hoch angesetzt erscheinen. Infektionen mit unklarer Ursache sind jedoch bei onkologischen Patienten, insbesondere bei neutropenen Patienten, ein häufiges Phänomen. Da *Pseudomonas aeruginosa* bei nosokomialen Infektionen eine große Rolle spielt und auch mit einer vergleichsweise hohen Mortalität assoziiert ist (Wisplinghoff et al. 2003), sollte dieses Bakterium als potentieller Infektionsauslöser angesehen und die Therapie hierauf abgestimmt werden. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Infektionen mit *Pseudomonas-*

Stämmen mit höherer MHK für Piperacillin (32-64mg/L) mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert sind (Tamma et al. 2012). Auch eine höhere lokale Konzentration des infektionsauslösenden Pathogens scheint mit höheren MHK für PipTaz einherzugehen, was die Wahl einer PPK >64mg/L als adäquate Konzentration ebenfalls unterstützt (Harada et al. 2014).

### **3. Ziele der Arbeit**

Bisher wurden wenige Studien zu der Hypothese der PipTaz-Unterdosierung bei onkologischen Patienten durchgeführt. Diese fanden zumeist bei febrilen, neutropenen Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen statt. Auch hier konnte das Phänomen der Unterdosierung von  $\beta$ -Laktamantibiotika beobachtet werden (Sime et al. 2015b, Sime et al. 2014). Um zu überprüfen, inwiefern niedrige Plasmakonzentrationen von Piperacillin auf onkologischen Stationen im hiesigen Krankenhaus ein Problem sind, wurde die vorliegende Untersuchung durchgeführt.

Ziele der Arbeit waren sowohl die Beobachtung der Piperacillin-Plasmakonzentrationen (PPK) zu verschiedenen Messzeitpunkten als auch die Beurteilung hinsichtlich der ausreichenden Höhe. Für diese Einschätzung wurde anhand von Angaben der EUCAST und Literaturdaten eine Zielkonzentration nach der Hälfte des Dosierungsintervalls festgelegt (>64mg/L, s. vorheriger Abschnitt) und die gemessenen PPK damit verglichen. Außerdem sollte geprüft werden, inwiefern die Höhe der PPK einen Einfluss auf den Therapieerfolg des Patienten hatte. Hierfür wurden retrospektiv Daten zur Therapiedauer, -umstellung, und zum Krankheitsverlauf ausgewertet. Auch der Zusammenhang der PPK mit weiteren möglichen Einflussfaktoren oder Prädiktoren für die Höhe der PPK wurde untersucht.

## 4. Patienten und Methoden

### 4.1. Projektdesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die am Universitätsklinikum Jena (UKJ), Klinik für Innere Medizin II, durchgeführt wurde. Der Ethikantrag für das Projekt erhielt am 08.05.2014 ein positives Votum (Votum-Nr. 4069-05/14). Alle teilnehmenden Patienten stimmten den Blutentnahmen sowie der Verwendung der gewonnenen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken im Rahmen der vorliegenden Analyse schriftlich zu.

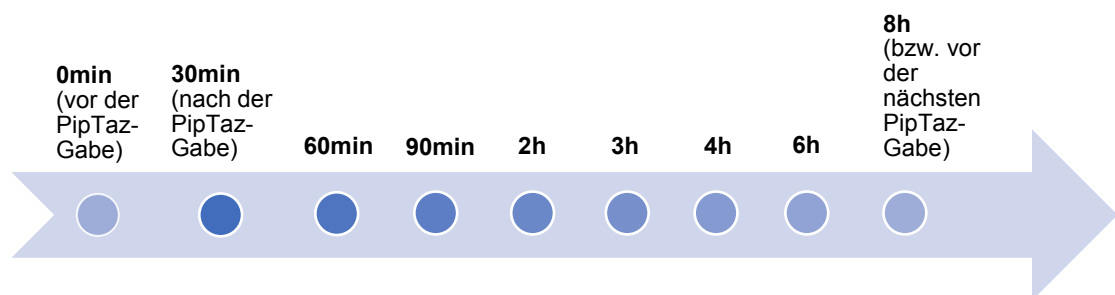
Die Blutentnahmen zur Messung der Piperacillin-Plasmakonzentration (PPK) fanden zwischen April 2014 und Februar 2015 im Rahmen von Routineblutentnahmen statt. Die Patienten erhielten regelhaft dreimal täglich 4,5g PipTaz als intravenöse Kurzinfusion (4,0g Piperacillin in Kombination mit 0,5g Tazobactam). Zwei Patienten bekamen aufgrund einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz nur zwei PipTaz-Infusionen zu 4,5g pro Tag. Ein Patient erhielt auf Anordnung des behandelnden Arztes hin viermal 4,5g PipTaz pro Tag. Es erfolgte eine retrospektive Analyse anhand der Daten aus dem Patientenverwaltungssystem des Universitätsklinikums (SAP) und der Patientenakte. Außerdem wurden Daten mittels eines entsprechenden Dokumentationsbogens (s. Anhang, Abschnitt 8.2) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 22.0.

Das Projektdesign sah jeweils zwei Blutentnahmen an zwei Tagen einer antibakteriellen Therapie mit PipTaz vor. Da, wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, Piperacillin im Verlauf der Therapie durch seine kurze HWZ nicht nennenswert akkumuliert und die Pharmakokinetik der ersten PipTaz-Dosis sich kaum von der im *steady state* unterscheidet, war der Therapietag, an dem die Blutentnahme erfolgte, bei der Auswahl der Patienten von untergeordneter Bedeutung. Der erste Messtag der PPK war zumeist der dritte Tag der antibiotischen Therapie mit PipTaz. Die zweite Messung fand im Median am fünften Tag der PipTaz-Behandlung statt. Somit lagen die Messtage im Median zwei Tage auseinander. Die Blutentnahmen wurden jeweils unmittelbar vor der morgendlichen PipTaz-Gabe im Rahmen der



Routineblutentnahmen und vier Stunden danach, nach der Hälfte des Dosierungsintervalls, durchgeführt. Auch bei den Patienten abweichender Dosierung (s.o.) erfolgte die Messung der PPK vor und vier Stunden nach der morgendlichen PipTaz-Gabe.

Des Weiteren wurden bei einer Subgruppe des Patientenkollektivs zusätzliche Blutentnahmen zur Analyse der Pharmakokinetik von PipTaz bei Patienten mit maligner Grunderkrankung durchgeführt. Für diese Messungen wurden nur Patienten ausgewählt, die das Pharmakon mindestens einen Tag verabreicht bekommen hatten, um eine valide Aussage über die Pharmakokinetik in der Phase des *steady state* treffen zu können, auch wenn diese sich kaum von der Pharmakokinetik nach der ersten PipTaz-Dosis unterscheiden dürfte (s. Abschnitt 2.2). Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorhandensein eines zentralen Venenzugangs zur Blutentnahme, um zusätzliche periphere Venenpunktionen zu vermeiden. Insgesamt wurden neun Messungen in einem Dosierungsintervall von acht Stunden vor und nach der morgendlichen PipTaz-Gabe durchgeführt (Abbildung 1). Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter erfolgte mit dem Microsoft-Excel-Add-In PK-Solver (Zhang et al. 2010).



*Abbildung 1: Schema zum zeitlichen Ablauf der Blutentnahmen für die Messung der pharmakokinetischen Daten von PipTaz bei Patienten mit maligner Grunderkrankung*

Alle zeitlichen Abweichungen bei der Messung der Piperacillin-Plasmakonzentration wurden notiert und bei der Auswertung der Daten berücksichtigt.

## 4.2. Definitionen

Entsprechend der MHK-Angaben der EUCAST für den *Clinical Breakpoint* (Resistenzschwelle) für das Zielpathogen *Pseudomonas aeruginosa* wurde nach 50% des Dosierungsintervalls eine Ziel-Piperacillin-Plasmakonzentration von >64mg/L zugrunde gelegt. Für die Piperacillin-Talkonzentration wurde keine Zielkonzentration festgelegt, jedoch geht eine PPK von >16mg/L mit einer erhaltenen bakteriziden Aktivität einher. Dies könnte bei onkologischen Patienten vorteilhaft sein (s. Abschnitt 2.4).

Bei jedem Patienten wurde der ECOG-Performance-Status angegeben, der im Rahmen der Blutentnahme mit beurteilt und festgehalten wurde, sofern die behandelnden Ärzte ihn nicht dokumentiert hatten (Oken et al. 1982).

Es wurde festgehalten, ob die Patienten kürzlich eine Chemotherapie erhalten hatten. Hierfür wurde ein Beobachtungszeitraum von drei Wochen vor Beginn der antibakteriellen Therapie zu Grunde gelegt. Auch das Vorhandensein einer Neutropenie am Tag der Messung der PPK wurde dokumentiert und, analog zu Neumann et al., als eine absolute Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/ $\mu$ L oder, falls kein aktuelles Differentialblutbild vorhanden war, eine Leukozytenzahl unter 1000 Zellen/ $\mu$ L definiert (Neumann et al. 2013).

Internistische Vorerkrankungen der Patienten wurden entsprechend des Dokumentationsbogens (s. Anhang, Abschnitt 8.2) notiert. Dabei wurden organspezifisch funktionsrelevante Einschränkungen mit in die Auswertung einbezogen. Die Tumorerkrankung des jeweiligen Organs wurde hier nicht mit aufgeführt. Ebenso wurden Befunde, die die Organfunktion in der Regel nicht beeinträchtigen (z.B. eine Nierenzyste oder ein Leberhämangiom) nicht als Vorliegen einer Vorerkrankung gewertet.

Des Weiteren wurde die Begleitmedikation des Patienten dokumentiert. Zum einen war hier die kompetitive Komedikation relevant, die mit PipTaz um die renale Ausscheidung konkurriert. Um die Abhängigkeit der PPK von der Auslastung der Ausscheidungsmechanismen, vor allem aber des renalen anionischen bzw. organischen Säuretransporters zu prüfen, wurden in der Medikation des Patienten Pharmaka erfasst, die ebenfalls über diesen Säuretransporter ausgeschieden werden. Dazu zählen Schleifen- und

Thiaziddiuretika, Salicylate (z.B. Acetylsalicylsäure), Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Penicillin(-derivate), Allopurinol, Probenecid und Methotrexat. Zum anderen wurde festgehalten, ob die Patienten neben der Therapie mit PipTaz weitere Antibiotika, antivirale oder antimykotische Komedikationen erhielten, um eventuelle Unterschiede im klinischen Verlauf feststellen zu können. Nicht als antibakterielle Komedikation vermerkt wurde lediglich die Behandlung mit Cotrimoxazol, welche im Rahmen der Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe zwei Mal wöchentlich bei Patienten mit einer Hochrisiko-Neutropenie erfolgt (Neumann et al. 2013).

Für die Beurteilung des klinischen Verlaufs als Maß für den Erfolg der PipTaz-Therapie wurde unter anderem erfasst, ob und an wie vielen Tagen nach dem Beginn der Behandlung mit PipTaz weiterhin Fieber auftrat. Ein erneutes Auftreten von Fieber wurde angenommen, falls einmalig eine Körpertemperatur von mehr als 38,3°C oder innerhalb von zwei Stunden zweimal eine Körpertemperatur von 38,0°C in der Patientenakte dokumentiert worden war. Als Fieberpersistenz wurde ein Fortbestehen oder Wiederauftreten des Fiebers nach mehr als 72 Stunden nach Beginn PipTaz-Therapie bezeichnet (Weissinger et al. 2012). Die Messung der Körpertemperatur erfolgte hierbei tympanisch mit einem Infrarot-fieberthermometer (Firma Braun, Pro4000 ThermoScan).

Um die klinische Wirksamkeit einschätzen zu können, wurde weiterhin festgehalten, ob die Behandlung mit PipTaz zugunsten einer anderen antibakteriellen Therapie mit breiterem Wirkspektrum beendet wurde oder ob eine Erweiterung der antibakteriellen Therapie um weitere Antibiotika erfolgte. Solche Umstellungen der antibakteriellen Therapie wurden als Therapieversagen gewertet, ebenso wie die Progression der Infektion in ein SIRS bzw. eine Sepsis oder der Tod des Patienten aufgrund der Infektion.

Der Beobachtungszeitraum eines Patienten war definiert durch den Beginn der PipTaz-Therapie und endete mit dem Absetzen der PipTaz-Therapie bei klinisch ausgeheiltem Infekt. Bei Patienten, die aufgrund fehlender klinischer Besserung der Symptome eine Umstellung der antibakteriellen Therapie erhielten, endete der Beobachtungszeitraum nicht nach Ende der PipTaz-

Therapie, sondern bei klinischer Infektfreiheit bzw. Absetzen der neu gewählten antibakteriellen Therapie.

Zur genaueren Untersuchung von Einflussfaktoren auf die PPK wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Einbezogen wurden Faktoren, die in der vorherigen Korrelationsanalyse einen statistischen Zusammenhang zur gemessenen Piperacillinkonzentration zeigten und/oder erwartungsgemäß einen Einfluss auf diese haben könnten.

### 4.3. Ein-/ Ausschlusskriterien und Endpunkte

Folgende Einschlusskriterien wurden als Voraussetzung für die Teilnahme an der vorliegenden Untersuchung festgelegt:

- Alter über 18 Jahre
- Das Vorhandensein einer malignen Grunderkrankung oder Immunsuppression aufgrund einer hämatologischen Erkrankung
- Die intravenöse Behandlung eines Infekts mit PipTaz
- Das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Die Ausschlusskriterien ergeben sich aus dem Verfehlen einer der obigen Anforderungen:

- Alter unter 18 Jahre
- Fehlen einer malignen Grunderkrankung beziehungsweise Fehlen einer Immunsuppression durch eine hämatologische Erkrankung.
- Keine Therapie mit PipTaz bzw. Abbruch oder Umstellung der Therapie auf ein anderes Antibiotikum vor Beginn der Blutentnahmen
- Fehlende Einwilligung (-sfähigkeit)

Das primäre Ziel des Projektes war die Bestimmung der PPK bei Patienten mit maligner Grunderkrankung. Als primäre Endpunkte wurden die PPK im Dosierungstal bzw. nach 50% des Dosierungsintervalls im *steady state* festgelegt (PPK vor bzw. vier Stunden nach PipTaz-Gabe). Im Kontext der Pharmakokinetik-Messung sind auch die anderen Messzeitpunkte als primäre Endpunkte zu betrachten (Abbildung 1).

Sekundäre Endpunkte umfassen unter anderem die Korrelation mit der Nierenfunktion, dem Gewicht und BMI der Patienten, die Korrelation mit bestimmten Laborparametern, den Zusammenhang mit der Begleitmedikation und den Vorerkrankungen der Patienten sowie den Zusammenhang zwischen gemessener PPK und verschiedenen Parametern des klinischen Verlaufs (z.B. Fiebertage, Umstellung des Antibiotikums, Progression in eine Sepsis, Tod). Zudem zählt die Beurteilung der Pharmakokinetik-Messung zu den sekundären Endpunkten.

#### 4.4. Sammlung und Analyse der Blutproben

Die Sammlung der Patientenblutproben erfolgte im Rahmen der Routineblutentnahmen. Alle Patienten gaben vor der Blutentnahme nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Abnahme einer zusätzlichen Monovette. Sofern vorhanden und möglich, wurde für die Blutentnahme ein vorhandener zentralvenöser Katheter, Port, oder PICC-Line genutzt. Andernfalls erfolgte die Blutentnahme aus einer peripheren Vene. Das Blut wurde in eine EDTA-Monovette der Firma Sarstedt mit dem Füllungsvolumen 4,3mL abgenommen und anschließend zur Analyse in das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Jena (UKJ) geschickt. Dort wurde die Blutprobe zentrifugiert und der Plasmaüberstand bis zur Analyse bei -80°C eingefroren. Eine Testreihe im Zentrallabor des UKJ zeigte, dass sich die PPK beim Einfrieren und Auftauen des Plasmaüberstandes nicht signifikant änderten. Die Methode kann also als reliabel betrachtet werden.

Alle Proben wurden mittels Tandem-Massenspektrometrie vermessen (Massenspektrometer API 4000 der Firma SCIEX). Das API 4000 Massenspektrometer arbeitet nach dem Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie-Verfahren (LC/MS/MS-System), d.h. vor der Probenanalyse im Massenspektrometer wird eine Flüssigkeitschromatografie durchgeführt. Hierfür wurde ein *High-Performance-Liquid-Chromatography*-Gerät benutzt (HPLC-Gerät: 1200 Infinity Series, Firma Agilent Technologies). Das Eluat aus der Flüssigkeitschromatografie, welches die zu analysierende Substanz (hier Piperacillin) enthält, wird anschließend getrocknet und in den gasförmigen Zustand überführt. Mittels Elektrosprayionisation wird der Analyt (Piperacillin) für die Massenspektrometrie ionisiert und anschließend im ersten Massenanalysator des Tandem-Massenspektrometers anhand des Masse-Ladungsverhältnisses ( $m/z$ ) selektiert. In der Kollisionskammer wird eine Fragmentierung des Analyten mithilfe eines Kollisionsgases (hier Stickstoff) durchgeführt. Im zweiten Massenanalysator werden die entstandenen stoffspezifischen Fragmente am Ionendetektor abgeschieden und das Messergebnis der Datenverarbeitung zugeführt.

Aus dem Fragmentierungsmuster lässt sich ein Stoff eindeutig identifizieren (Abbildung 2).

Zu jeder Messung der PPK in einer Blutprobe wurde zur Überprüfung systematischer Fehler Dicloxacillin als interner Standard mitgeführt. Außerdem erfolgte eine Kalibrierung des Gerätes mit einer Kalibrierreihe mit den Piperacillin-Konzentrationen 0mg/L - 25mg/L - 50mg/L - 100mg/L - 200mg/L. In jeder der Kalibrierlösungen wurde außerdem der interne Standard Dicloxacillin in gleicher Konzentration mitgeführt. Ebenfalls wurden vor jeder Vermessung neuer Blutproben zwei Kontrollmessungen mit Piperacillinkonzentrationen von 20mg/L und 75mg/L durchgeführt, um sicherzustellen, dass sowohl im niedrigen als auch im höheren Konzentrationsbereich exakte Messergebnisse erzielt werden. Eine Kreuzreaktivität der Messung mit anderen Antiinfektiva (Aciclovir, Ampicillin, Ciprofloxacin, Cefuroxim, Meropenem, Metronidazol, Rifampicin und Tazobactam) wurde im Vorhinein durch Messungen in Piperacillin-freiem Plasma ausgeschlossen.

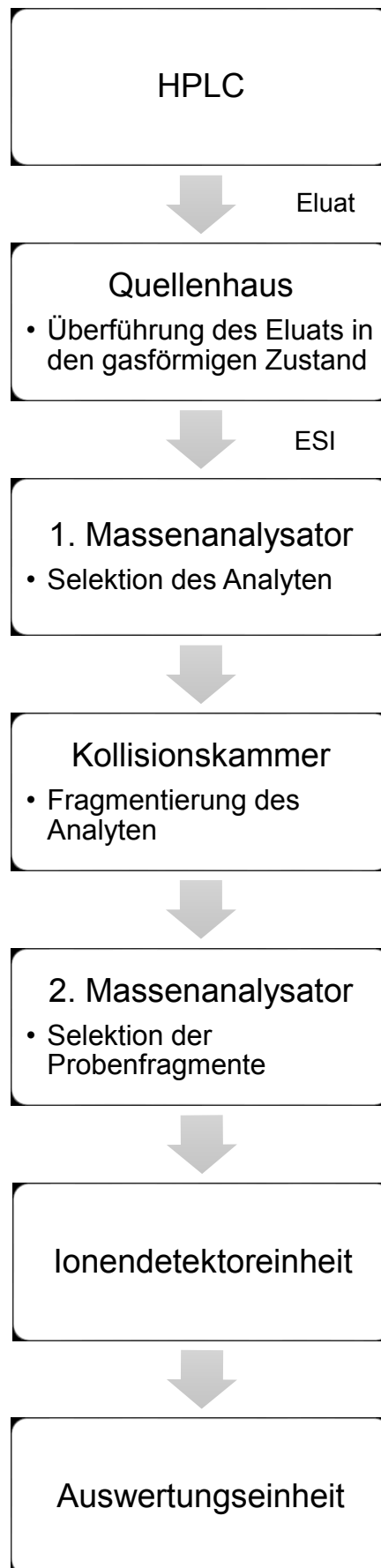


Abbildung 2: Ablauf der massenspektrometrischen Analyse der Blutproben  
HPLC= High Performance Liquid Chromatographie, ESI: Elektrosprayionisation



Mit jeder Blutprobe wurde wie folgt verfahren: Zunächst wurden 10µL der Blutprobe mit 1mL Acetonitril 0,5mg/L als Lösungsmittel vermischt. Das Gemisch wurde 15 Minuten im Multivortexgerät homogenisiert, um die Probe gut mit dem Lösungsmittel zu verbinden. Danach erfolgte eine Zentrifugation bei 13000 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten, um die festen Bestandteile des Probenansatzes (Blutzellen) vom flüssigen Anteil (Plasma und Lösungsmittel) zu trennen. Vom flüssigen Überstand wurden 500µL abpipettiert und in ein Injektionsfläschchen (Vial) gegeben. Dieses Vial wurde in das probenzuführende System (HPLC-Gerät) gegeben. Das Injektionsvolumen, welches zunächst mittels einer Flüssigkeitschromatografie aufgetrennt wurde, betrug 5µL. Nach der Chromatografie wurde der Analyt (Piperacillin) von der Trennsäule eluiert. Dafür wurde zunächst eine mobile Flüssigkeitsphase A (0,1% Formalinsäure (Ameisensäure)+ HPLC-Wasser) über die Trennsäule geleitet, um diese zu waschen. Mit der mobilen Phase B (0,1% Formalinsäure+ Acetonitril) wurde der Großteil des Analyten von der Trennsäule eluiert. Anschließend erfolgte noch einmal eine Elution der Stoffe auf der Trennsäule mit der mobilen Phase A. Die Auswaschung des Analyten erfolgte dabei als dynamischer Prozess. Im Massenspektrometer wurde die Probe nach dem oben beschriebenen Tandem-Verfahren analysiert. Die Ergebnisgrafik zeigt drei Ausschläge (Abbildung 3): Der höchste Ausschlag wird als „Quantifier“ angesehen und wird durch das häufigste charakteristische Fragment verursacht. Das Flächenintegral unter der Kurve (AUC) bezeichnet die Piperacillinkonzentration im Plasma der Blutprobe. Ein kleinerer Ausschlag darunter ist der „Qualifier“ und dient zur Verifizierung der Messung. Es handelt sich hierbei um ein anderes charakteristisches Fragment, welches in geringerer Masse entsteht. Daneben liegt ein dritter Ausschlag, welcher dem mitgeführten Standard Dicloxacillin zugeordnet werden kann und unabhängig von der Konzentration der Piperacillin-Blutprobe immer die gleiche Intensität haben sollte. Somit kann er zur Qualitätskontrolle der Messung herangezogen werden.

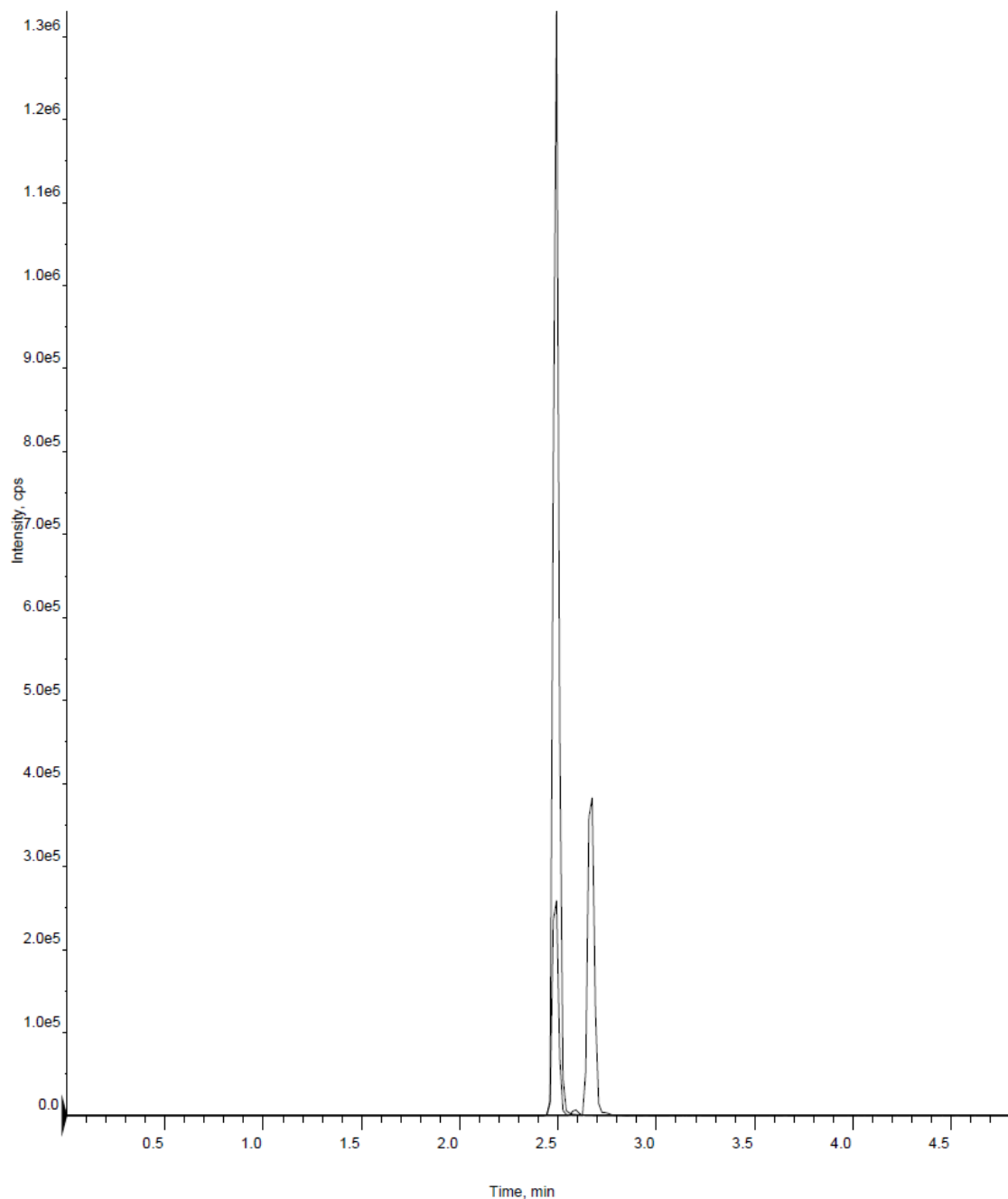


Abbildung 3: Grafische Ausgabe des Ergebnisses der Tandem-Massenspektrometrie: Intensität der detektierten Fragmente am Ionendetektor in Abhängigkeit der Zeit; großer linker Ausschlag= Quantifier, kleiner linker Ausschlag= Qualifier, rechter Ausschlag= interner Standard

Pro Blutprobe dauerte die Messung circa fünf Minuten. Anschließend erfolgte zur Eliminierung des internen Fehlers noch eine Quotientenbildung:  $\frac{\text{AUC(Piperacillin)}}{\text{AUC(Dicloxacillin)}}$ . Die Angabe der PPK in der Blutprobe kann aus der Fläche unter der vom Massenspektrometer ausgegebenen Kurve im Vergleich zu den Kalibrierkurven in mg/L errechnet werden.

Um die Qualität des durchgeführten Messverfahrens zu bestätigen, wurde auswärtig<sup>1</sup> eine Vergleichsmessung der PPK per High Performance Liquid Chromatografie durchgeführt. Hier zeigte sich eine hohe Korrelation der Messergebnisse aus den unterschiedlichen Methoden. Da es sich um zwei unterschiedliche, unabhängige Messmethoden handelt, ist davon auszugehen, dass die angewandte Tandem-Massenspektrometrie genaue Messergebnisse liefert und nicht von einem relevanten systematischen Fehler behaftet ist.

#### **4.5. Statistik**

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 22.0 der Firma IBM und Microsoft Excel. Für die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter wurde das Microsoft Excel-Add-In ‚PK Solver‘ genutzt und aus Gründen der Übersichtlichkeit eine Nonkompartiment-Analyse durchgeführt (Zhang et al. 2010). Die Grafiken in dieser Arbeit wurden mit Microsoft Word und Excel sowie mit SPSS erstellt.

Bezüglich der durchzuführenden statistischen Tests wurde zunächst untersucht, ob die gemessenen PPK zu den vier Messzeitpunkten normalverteilt sind (Kolmogorow-Smirnow-Test). Dies war zu allen vier Zeitpunkten nicht der Fall. Aus diesem Grund wurden Tests verwendet, für die eine Normalverteilung der Daten keine Grundvoraussetzung ist:

- Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben und metrischen Variablen
- Wilcoxon-Test bei verbundenen, metrischen Variablen
- Kruskal-Wallis-Test bei mehr als zwei unverbundenen Stichproben mit Untersuchung einer metrischen Variable

---

<sup>1</sup> Dr. Otto Frey  
Fachapotheker für Klinische Pharmazie  
Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Apotheke Kliniken Landkreis Heidenheim gGmbH  
Regionales Arzneimittelinformationszentrum  
Schloßhaustraße 100 - 89522 Heidenheim

- Chi-Quadrat-Test bei Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen nominalen/ordinalen Variablen, wobei mindestens eine Variable mehr als zwei mögliche Ausprägungen aufweist
- Fishers Exakter Test bei Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen nominalen/ordinalen Variablen mit je nur zwei Ausprägungen

Es wurde ein globales Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  zugrunde gelegt. Für die einzelnen durchgeführten statistischen Tests erfolgte entsprechend der Benjamini-Hochberg-Prozedur eine Korrektur der Signifikanzniveaus für multiples Testen, um eine Kumulation des  $\alpha$ -Fehlers zu vermeiden. Dies führt dazu, dass nicht alle lokalen p-Werte  $\leq 0,05$  als signifikant angesehen werden können, sondern dass für jeden Test entsprechend seines zugeordneten Rangs ein individuelles Signifikanzniveau festgelegt wurde (Benjamini und Hochberg 1995, Victor et al. 2010). Die Bewertung der Signifikanz einzelner Tests nach ihrem individuellen Signifikanzniveau erfolgt an entsprechender Stelle in dieser Arbeit und in Abschnitt 8.3. Die Regressionsanalyse wurde losgelöst hiervon mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  betrachtet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 65 Patienten, davon 24 Frauen. Bei sechs Patienten aus diesem Kollektiv erfolgte zusätzlich eine Messung der pharmakokinetischen Parameter nach der intravenösen Piperacillin-Bolus-Infusion. In Tabelle 1 sind die Charakteristika der gesamten Patientenpopulation und der Pharmakokinetik-Subgruppe bezüglich Grunderkrankung, Beeinträchtigungsgrad und aktuellem Therapiestatus dargestellt.

76% der Patienten hatten mindestens eine Komorbidität zu ihrer malignen Grunderkrankung. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die erfassten Vorerkrankungen der Studienteilnehmer. Am häufigsten waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Hierbei führend war die arterielle Hypertonie, die bei 66,2% aller Patienten bestand. Andere kardiovaskuläre Erkrankungen waren deutlich seltener dokumentiert worden.

Bei 23% der untersuchten Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt, dabei am häufigsten Diabetes mellitus Typ 2. Dieser wurde bei sechs Patienten diätetisch und gegebenenfalls mit oralen Antidiabetika behandelt. Acht Patienten erhielten eine Insulintherapie.

Eine vorbekannte, dokumentierte Nierenerkrankung lag bei 11% der Patienten vor. In der Studie wurde ebenfalls erfasst, wie hoch die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und der Kreatinin-Wert am Tag der Blutentnahme war, um die Nierenfunktion abschätzen zu können (Tabelle 3). Nach Einteilung der Patienten analog zu den CKD-Stadien der KDIGO ausschließlich anhand ihrer eGFR am Tag der Bestimmung der PPK ergaben sich die ebenfalls in Tabelle 2 ersichtlichen Verteilungen.

In Tabelle 3 sind weitere Basisdaten der Patienten sowie die erfassten Laborparameter mit Median und Interquartilabstand dargestellt.

Tabelle 1: Grunderkrankungen, Allgemeinzustand und Therapiestatus der Studienpopulation

	<b>Gesamt- Population [N=65] n [n/N%]</b>	<b>Pharmakokinetik- Population [N=6] n [n/N%]</b>
<b>Geschlecht</b>		
• männlich	41 [63 %]	4 [67 %]
• weiblich	24 [37 %]	2 [33 %]
<b>Grunderkrankung</b>		
• <b>Solider Tumor</b>	<b>26 [40 %]</b>	<b>4 [67 %]</b>
• hepatobiliäres System	8 [12 %]	0 [0 %]
• Gastrointestinaltrakt	7 [11 %]	3 [50 %]
• Lunge	4 [6 %]	0 [0 %]
• Urogenitaltrakt	4 [6 %]	1 [17 %]
• andere	3 [5 %]	0 [0 %]
• <b>Leukämie</b>	<b>17 [26 %]</b>	<b>1 [17 %]</b>
• AML	15 [23 %]	1 [17 %]
• ALL	2 [3%]	0 [0 %]
• CML	0 [0 %]	0 [0 %]
• <b>Lymphom</b>	<b>15 [23 %]</b>	<b>1 [17 %]</b>
• Hodgkin-Lymphom	2 [3 %]	0 [0 %]
• NHL	9 [14 %]	1 [17 %]
• CLL	4 [6 %]	0 [0 %]
• <b>MDS/ Myelom</b>	<b>6 [9 %]</b>	<b>0 [0 %]</b>
• <b>Keine Malignität</b>	<b>1 [2 %]</b>	<b>0 [0 %]</b>
<b>ECOG-Performance-Status</b>		
• 0	9 [14 %]	0 [0 %]
• 1	26 [40 %]	3 [50 %]
• 2	20 [31 %]	2 [33 %]
• 3	7 [11 %]	0 [0 %]
• 4	3 [5 %]	1 [17 %]
<b>Chemotherapie in den letzten drei Wochen</b>		
• Ja	39 [60 %]	3 [50 %]
• Nein	26 [40 %]	3 [50 %]
<b>Neutropenie &lt;500 Zellen/<math>\mu</math>L</b>	<b>12 [19%]</b>	<b>1 [17 %]</b>

Aufgrund der gerundeten Prozentzahlen ist es möglich, dass sich in der Addition der Prozentzahlen Werte über 100% ergeben.

Tabelle 2: Komorbiditäten der Studienpatienten

	<b>Gesamt- Population [N=65] n [n/N%]</b>	<b>Pharmakokinetik- Population [N=6] n [n/N%]</b>
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung</b>	43 [66 %]	3 [50 %]
• arterielle Hypertonie	38 [59 %]	3 [50 %]
• Vorhofflimmern	7 [11 %]	0 [0 %]
• Herzklappenerkrankung	5 [8 %]	0 [0 %]
• KHK	4 [6 %]	0 [0 %]
• Herzinsuffizienz	3 [5 %]	1 [17 %]
• Kardiomyopathie	1 [2%]	0 [0 %]
<b>Lungenerkrankung</b>	9 [14 %]	0 [0 %]
<b>Diabetes mellitus</b>	15 [23 %]	1 [17 %]
• Typ 1	1 [2 %]	0 [0 %]
• Typ 2	14 [22 %]	1 [17 %]
<b>Nierenerkrankung (dokumentiert)</b>	7 [11 %]	0 [0 %]
• Stadium 2	1 [2 %]	
• Stadium 3	3 [5 %]	
• Stadium 5	1 [2 %]	
<b>Nierenerkrankung (nach CKD-Stadien der KDIGO)</b>		
• kein Schaden o. Stadium 1 (GFR >90 ml/min)	26 [40 %]	2 [33%]
• Stadium 2 (GFR 60-90 ml/min)	29 [45 %]	4 [67%]
• Stadium 3 (GFR 30-59 ml/min)	7 [11 %]	0 [0 %]
• Stadium 4 (GFR 15-29 ml/min)	2 [3 %]	0 [0 %]
• Stadium 5 (GFR <15 ml/min)	1 [2 %]	0 [0 %]
<b>Lebererkrankung (dokumentiert)</b>	3 [5 %]	0 [0 %]
• Child-Stadium C	1 [2 %]	

Aufgrund der gerundeten Prozentzahlen ist es möglich, dass sich in der Addition der Prozentzahlen Werte über 100% ergeben.

Tabelle 3: Biologische Charakteristika der Studienpatienten

	<b>Gesamt-Population [N = 65] Median [IQR]</b>	<b>Pharmakokinetik- Population [N = 6] Median [IQR]</b>
<b>Alter</b>	66 Jahre [56 - 73 Jahre]	63,5 Jahre [49 - 76 Jahre]
<b>Größe</b>	173 cm [165 -178 cm]	170,5 cm [158 - 179 cm]
<b>Gewicht</b>	74,0 kg [65,0 - 85,0 kg]	79,0 kg [65,75 - 86,25 kg]
<b>BMI</b>	25,2 kg/m <sup>2</sup> [22,3 - 27,9 kg/m <sup>2</sup> ]	27,3 kg/m <sup>2</sup> [24,4 - 28,7 kg/m <sup>2</sup> ]
<b>GFR</b>	86 mL/min [68 - 95 mL/min]	84 mL/min [72 - 106 mL/min]
<b>Kreatinin</b>	72 µmol/L [63 - 89 µmol/L]	70 µmol/L [67 - 87 µmol/L]
<b>Leukozyten</b>	6,0 /µL [3,1 - 10,7/µL]	10,1 /µL [3,1 - 13,7 /µL]
<b>CRP</b>	89,0 mg/L [46,5 - 143,9 mg/L]	107,9 mg/L [60,1 - 156,8 mg/L]
<b>Hämoglobin</b>	5,9 mmol/L [5,3 - 6,7 mmol/L]	6,7 mmol/L [6,0 - 7,1 mmol/L]
<b>Hämatokrit</b>	0,28 [0,26 - 0,32]	0,31 [0,3 - 0,34]
<b>ALAT</b>	0,47 µkat/L [0,36 - 0,66 µkat/L]	0,56 µkat/L [0,37 - 1,43 µkat/L]
<b>γ- GT</b>	1,33 µkat/L [0,78 - 3,77 µkat/L]	3,17 µkat/L [0,54 - 5,86 µkat/L]
<b>Kalium</b>	3,8 mmol/L [3,6 - 4,1 mmol/L]	3,6 mmol/L [3,4 - 3,7 mmol/L]
<b>Harnsäure</b>	251 µmol/L [157 - 333 µmol/L]	155 µmol/L [117 - 214 µmol/L]



Des Weiteren wurde untersucht, aufgrund welcher Indikation bei den teilnehmenden Patienten eine antibakterielle Therapie mit PipTaz begonnen wurde. Die Daten zum Infektfokus und zur Anzahl und Herkunft der mikrobiologischen Keimnachweise sind in Tabelle 4 dargestellt.

*Tabelle 4: Infektfokus und Medium des Keimnachweises der Studienpatienten*

	<b>Gesamt- Population [N=65] n [n/N%]</b>	<b>Pharmakokinetik- Population [N=6] n [n/N%]</b>
<b>Infektfokus</b>		
• Pneumonie	35 [54 %]	2 [33 %]
• Bakteriämie	16 [25 %]	0 [0 %]
• Harnwegsinfekt	4 [6 %]	2 [33 %]
• Peritonitis	3 [5 %]	0 [0 %]
• Katheterinfektion	3 [5 %]	0 [0 %]
• Infekt ohne Fokus	16 [25 %]	2 [33 %]
• Andere Infektion	4 [6 %]	0 [0 %]
<b>Medium des mikrobiologischen Keimnachweises</b>		
• <b>kein Keimnachweis</b>	<b>44 [68 %]</b>	<b>4 [67 %]</b>
• <b>positiver Keimnachweis</b>	<b>21 [32 %]</b>	<b>2 [33 %]</b>
• periphere Blutkultur	9 [14 %]	0 [0 %]
• zentrale Blutkultur	7 [11 %]	0 [0 %]
• Urin	4 [6 %]	1 [17 %]
• Stuhl	2 [3 %]	1 [17 %]
• Bronchoalveoläre Lavage	2 [3 %]	0 [0 %]
• Zentraler Venenkatheter (Spitze)	2 [3 %]	0 [0 %]
• Rachenspülwasser	2 [3 %]	0 [0 %]
• Wundabstrich	1 [2 %]	0 [0 %]

*Mehrfachnennungen sind möglich. Daher und durch Rundung der Prozentzahlen können sich die Prozentwerte auf mehr als 100 % addieren.*

Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, waren die nachgewiesenen Pathogene zu 90% Bakterien. 54% der nachgewiesenen Bakterien waren grampositiv und 46% gramnegativ. Die häufigsten nachgewiesenen Pathogene waren Bakterien der Gattung *Staphylococcus* (24%), gefolgt von *Escheria coli*. Im Hinblick auf fungale Pathogene konnten Pilze der Gattung *Candida* am häufigsten nachgewiesen werden.

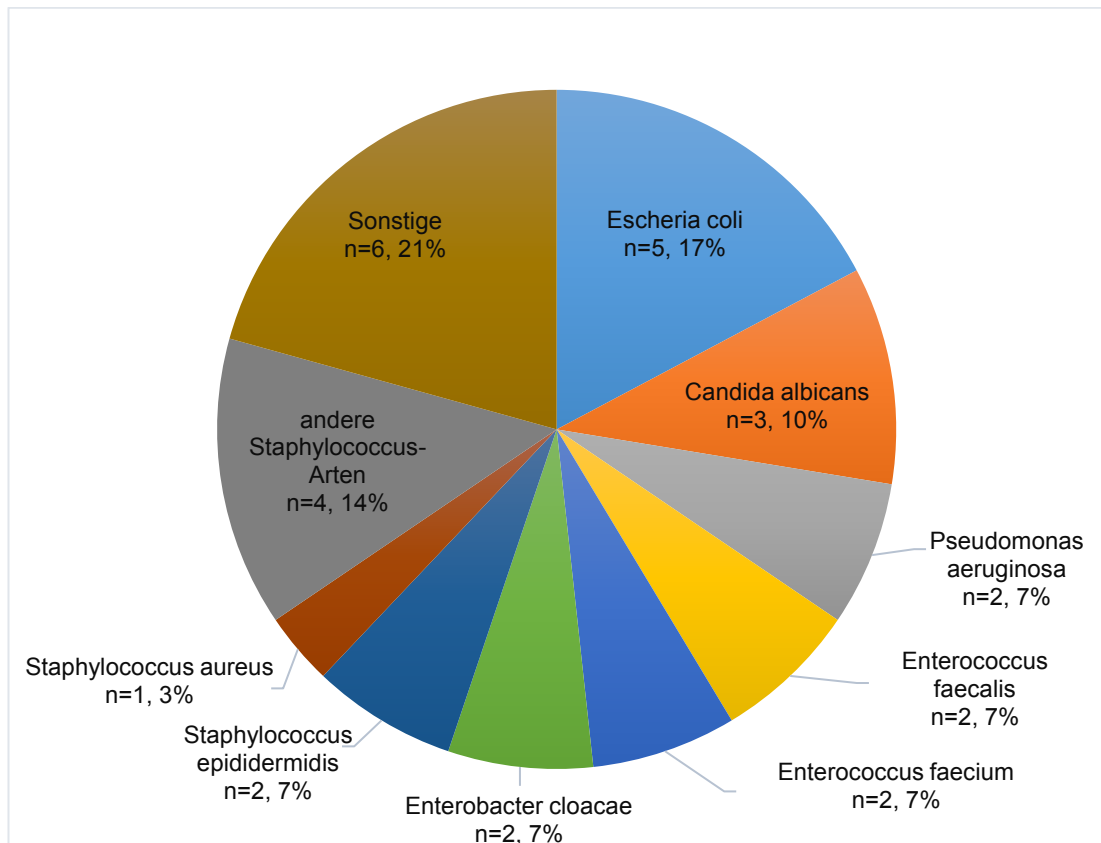


Abbildung 4: Keimspektrum der nachgewiesenen Keime [N=29, angegeben: n, n/N %]

Im Falle eines positiven Keimnachweises wurde vom Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKJ ein Resistogramm/Antibiogramm nach EUCAST-Vorgaben angefertigt. Bei zehn nachgewiesenen Bakterien fand eine spezielle Bestimmung der Resistenz gegen Piperacillin statt. Dabei waren fünf Keime sensibel, ein Keim intermediär sensibel und vier waren resistent gegenüber der antibiotischen Behandlung mit Piperacillin. Bei vier Patienten wurde mindestens ein multiresistenter Krankheitserreger gefunden, davon zweimal VRE, einmal 3-MRGN, einmal 4-MRGN und ein ESBL-Keim.

Einige Daten zum klinischen Verlauf der Patienten unter PipTaz-Therapie sind in Tabelle 5 dargestellt.

*Tabelle 5: Klinischer Verlauf der Infektion unter PipTaz-Therapie*

	<b>Gesamt- Population [N= 65] n [n/N%]</b>	<b>Pharmakokinetik- Population (N=6) n [n/N%]</b>
<b>Erweiterung der antibiotischen Therapie</b>	<b>5 [8 %]</b>	<b>1 [17 %]</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacin</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Teicoplanin</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	2 [3 %] 1 [2 %] 1 [2 %] 1 [2 %]	0 [0 %] 0 [0 %] 0 [0 %] 1 [17 %]
<b>Wechsel der antibiotischen Therapie</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Wechsel</li> <li>• Eskalation</li> <li>• Deeskalation</li> </ul>	38 [59 %] 18 [28 %] 9 [14 %]	4 [67 %] 2 [33 %] 0 [0 %]
<b>Progression in SIRS/Sepsis</b>	4 [6 %]	0 [0 %]
<b>Tod durch aktuelle Infektion</b>	4 [6 %]	1 [17 %]

*Aufgrund der gerundeten Prozentzahlen ist es möglich, dass sich in der Addition der Prozentzahlen Werte über 100% ergeben.*

Im Median dauerte die PipTaz-Therapie 7,5 Tage (IQR 5 - 10 Tage). Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurden verschiedene klinische Parameter herangezogen. Als stärkster Parameter für das klinisch nicht ausreichende Ansprechen auf die antibakterielle Behandlung mit PipTaz wurde die Eskalation der antibiotischen Therapie auf ein breiter wirksames Antibiotikum gewertet (Tabelle 5). Eine solche Umstellung des Therapieschemas fand im

Median fünf Tage (IQR 3,75 - 9 Tage) nach Beginn der PipTaz-Therapie statt. Am häufigsten wurde Meropenem als neues Antibiotikum gewählt. In 50% der Fälle enthielt das neu gewählte Therapieregime eine Kombination mehrerer Antibiotika.

91% der Patienten zeigten nach spätestens 72 Stunden kein Fieber mehr. Dabei hatte die große Mehrheit der Patienten nach Beginn der PipTaz-Therapie gar keinen Fiebertag mehr. In sechs Fällen konnte eine Persistenz des Fiebers über mehr als 3 Tage festgestellt werden.

In Tabelle 6 ist abgebildet, welche Arten von antimikrobieller und kompetitiver Komedikation die Patienten erhielten.

In den meisten Fällen wurde die Therapie mit einem Antibiotikum, welches zusammen mit PipTaz appliziert wurde, schon vor Beginn der PipTaz-Therapie initiiert. Fünf Patienten erhielten im Verlauf der PipTaz-Therapie eine Erweiterung ihrer antibakteriellen Therapie. Die zusätzlich zu PipTaz eingesetzten Medikamente sind in Tabelle 5 dargestellt.

Fast die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich zur ihrer antiinfektiven Therapie mindestens ein Medikament, das mit PipTaz um die renal-tubuläre Ausscheidung konkurrierte. Hierbei am häufigsten war die Behandlung mit Schleifendiuretika. Andere Komedikationen kamen wesentlich seltener vor. Bei vier Patienten lag eine Kombination von zwei oder mehr kompetitiven Medikamenten vor.

Tabelle 6: Komedikation der Studienpatienten

	<b>Gesamt- Population [N=65] n [n/N%]</b>	<b>Pharmakokinetik- Population [N=6] n [n/N%]</b>
<b>Antibiotische Komedikation</b>	<b>31 [48 %]</b>	<b>3 [50 %]</b>
• Beginn vor PipTaz-Therapie	26 [40 %]	2 [33 %]
• Beginn im Verlauf der PipTaz-Therapie	5 [8 %]	1 [17 %]
<b>Antivirale Komedikation</b>	<b>18 [28 %]</b>	<b>3 [50 %]</b>
• Beginn vor PipTaz-Therapie	18 [28 %]	3 [50 %]
• Beginn im Verlauf der PipTaz-Therapie	0 [0 %]	0 [0 %]
<b>Antifungale Komedikation</b>	<b>30 [46 %]</b>	<b>2 [33 %]</b>
• Beginn vor PipTaz-Therapie	26 [40 %]	2 [33 %]
• Beginn im Verlauf der PipTaz-Therapie	4 [6 %]	0 [0 %]
<b>Kompetitive Begleitmedikation</b>	<b>30 [46 %]</b>	<b>3 [50 %]</b>
• Schleifendiuretika	22 [34 %]	3 [50 %]
• Thiaziddiuretika	2 [3 %]	0 [0 %]
• Salicylate	8 [12 %]	0 [0 %]
• Penicillin/-derivate	3 [5 %]	0 [0 %]
• NSAR	1 [2 %]	0 [0 %]
• Allopurinol	1 [2 %]	0 [0 %]
<b>Infusionsmenge</b>		
• ≤500mL	24 [37 %]	2 [33 %]
• >500-1000mL	12 [19 %]	2 [33 %]
• >1000-2000mL	17 [26 %]	0 [0 %]
• >2000-3000mL	7 [11 %]	1 [17 %]
• >3000mL	5 [8 %]	1 [17 %]

Aufgrund der gerundeten Prozentzahlen ist es möglich, dass sich in der Addition der Prozentzahlen Werte über 100% ergeben. In der Kategorie ‚kompetitive Begleitmedikation‘ sind Mehrfachnennungen möglich.

## 5.2. Pharmakokinetik der intravenösen PipTaz-Bolusapplikation

Die Messung der pharmakokinetischen Parameter wurde an sechs zufällig ausgewählten Patienten, davon zwei Frauen, durchgeführt. Die Charakteristika dieser Patientengruppe sind den vorangegangenen Tabellen 1 bis 6 zu entnehmen.

Die Messung der Piperacillin-Plasmakonzentration (PPK) zeigte bei allen Patienten einen raschen Abfall der PPK im Blut (Abbildung 5). Des Weiteren ist zu erkennen, dass die angestrebte PPK von  $>64\text{mg/L}$  nach der Hälfte des Dosierungsintervalls (vier Stunden) von allen Patienten, außer Patient E, verfehlt wurde. Nach vier Stunden lag im Median eine PPK von  $16,55\text{mg/L}$  (IQR:  $11,45 - 25,55\text{mg/L}$ ) vor, was in etwa der einfachen MHK für *Pseudomonas aeruginosa* entspricht.

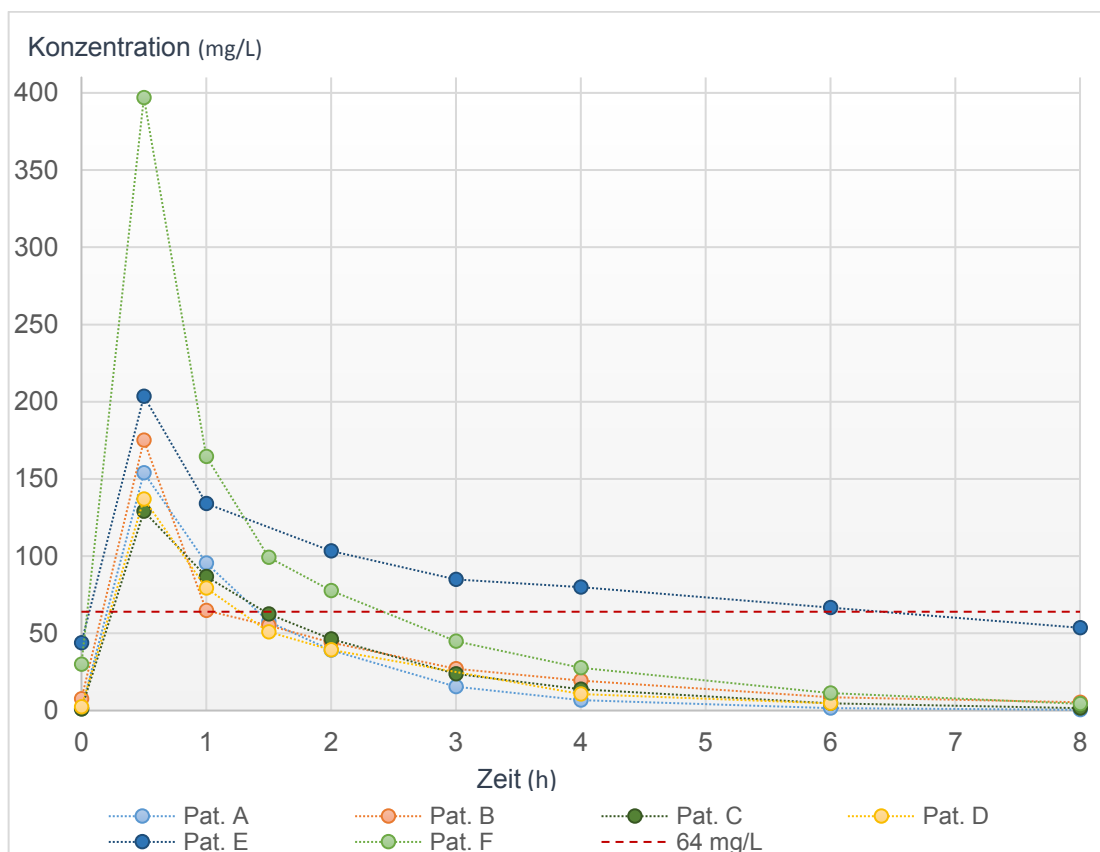


Abbildung 5: Verlauf der Piperacillin-Plasmakonzentration bei sechs Patienten mit Messpunkten, Verbindungslinien sowie Markierung der Piperacillin-Plasmakonzentration von  $64\text{mg/L}$  (rote gestrichelte Linie)

In Tabelle 7 sind die errechneten pharmakokinetischen Daten der Studienpatienten dargestellt.

Tabelle 7: Pharmakokinetische Daten der Studienpatienten aus dem Microsoft Excel Add-In PK-Solver

	Pat. A	Pat. B	Pat. C	Pat. D	Pat. E	Pat. F	Median
<b>t<sub>1/2</sub></b> <b>[h]</b>	0,92	1,88	1,26	1,29	6,92	1,44	<b>1,37</b>
<b>C<sub>max</sub></b> <b>[mg/L]</b>	154	175	129	137	203,5	397	<b>164,5</b>
<b>C<sub>min</sub></b> <b>[mg/L]</b>	0,51	5,37	0,92	2,46	43,9	4,36	<b>3,41</b>
<b>AUC</b> <b>0 – t</b> <b>[mg/L*h]</b>	274,12	377,41	276,94	274,88	774,61	1154,9	<b>327,18</b>
<b>AUC</b> <b>0 - ∞</b> <b>[mg/L*h]</b>	274,79	391,99	279,66	283,5	1310,0	1164,0	<b>337,75</b>
<b>MRT</b> <b>[h]</b>	1,11	1,74	1,57	1,45	9,12	0,83	<b>1,51</b>
<b>Vd</b> <b>[L]</b>	19,28	27,71	25,95	26,36	30,5	7,13	<b>26,16</b>
<b>Cl</b> <b>[L/h]</b>	14,56	10,2	14,3	14,11	3,05	3,43	<b>12,16</b>

*t<sub>1/2</sub>*= HWZ, *c<sub>max</sub>*= maximale PPK, *c<sub>min</sub>*= minimale PPK, *AUC<sub>0-t</sub>*= area under curve von Null bis zum Zeitpunkt t, *AUC<sub>0-∞</sub>*= area under curve von Null bis Unendlich, *MRT*= mean residence time, *Vd*= Verteilungsvolumen, *Cl*= Clearance

Zusammenhänge von pharmakokinetischen Parametern mit verschiedenen Patientendaten wurden per Korrelationsanalyse untersucht. Hierfür wurde die Fläche unter der Konzentrationszeit-Kurve (*AUC<sub>0-t</sub>*) als Maß für die Verfügbarkeit des Medikaments mit verschiedenen Parametern wie z.B. Patientenalter, -BMI, -Nierenfunktion, der vorhandenen kompetitiven Komedikation und dem Infusionsvolumen des untersuchten Tages korreliert. Mit p-Werten <0,05 zeigten sich Hinweise, dass der  $\gamma$ -GT-Wert sowie das Vorhandensein einer kompetitiven Komedikation einen Zusammenhang mit der AUC von Piperacillin aufweisen könnten. Nach statistischer Korrektur der multiplen Tests nach dem Benjamini-Hochberg-Verfahren konnten diese statistischen Zusammenhänge jedoch nicht bestätigt werden, da das jeweilig berechnete lokale Signifikanzniveau nicht erfüllt wurde (s. Abschnitt 8.3).

### 5.3. Messergebnisse der Bestimmung der Piperacillin-Plasmakonzentration vor und vier Stunden nach intravenöser Verabreichung

Im Folgenden werden die Messergebnisse der Gesamt-Studienpopulation dargestellt (N=65).

In der untersuchten Patientengruppe konnte eine signifikante Erhöhung der PPK nach der Infusion von 4,5g PipTaz festgestellt werden. Der Vergleich der PPK vor und vier Stunden nach intravenöser Applikation von PipTaz zeigte für beide Messtage hochsignifikante Unterschiede (Wilcoxon-Test,  $p < 0,001$ ).

*Tabelle 8: Messwerte der Piperacillin-Plasmakonzentration zu den verschiedenen Messzeitpunkten*

	<b>Messtag 1 [mg/L]</b>		<b>Messtag 2 [mg/L]</b>	
	<b>PPK<sub>Dosierungstal</sub></b>	<b>PPK<sub>Intervallhälfte</sub></b>	<b>PPK<sub>Dosierungstal</sub></b>	<b>PPK<sub>Intervallhälfte</sub></b>
<b>n/N</b>	65/65	59/65	21/65	22/65
<b>[%]</b>	[100%]	[91%]	[32%]	[34%]
<b>Median</b>	5,59	45,5	2,67	27,95
<b>[IQR]</b>	[2,12 - 22,95]	[19,4 - 88,0]	[0,85 - 10,41]	[15,25 - 54,9]
<b>Minimum</b>	0,0	5,39	0,47	1,67
<b>Maximum</b>	273,0	430,0	65,1	179,0
<b>Mittelwert</b>	13,51	64,7	10,77	48,78
<b>95 % - KI des Mittelwerts</b>	-1,36 – 28,37	35,74 – 93,65	2,53 – 19,00	25,41 – 72,13

*PPK= Piperacillin-Plasmakonzentration, IQR= interquartile range, KI= Konfidenzintervall*

In Tabelle 8 sind die gemessenen PPK zu den vier Beobachtungszeitpunkten tabellarisch dargestellt. Abbildung 6 zeigt im Boxplotdiagramm den direkten Vergleich der PPK der Patienten, von denen zu allen vier Untersuchungszeitpunkten Messwerte vorlagen. Wird eine Ziel-PPK von über >64mg/L (4x MHK für *Pseudomonas aeruginosa*) vier Stunden nach



intravenöser Bolusapplikation zugrunde gelegt, so ist festzustellen, dass dieser im Median von der Studienpopulation an keinem der beiden Messtage erreicht wurde. Am ersten Messtag erreichten von 59 Patienten, bei denen ein 4h-Wert vorlag, nur 39% den erwünschten Zielspiegel von 64mg/L. 22% der Studienteilnehmer wiesen nach der Hälfte des Dosierungsintervalls eine PPK unterhalb der einfachen Hemmkonzentration für *Pseudomonas aeruginosa* von 16mg/L auf.

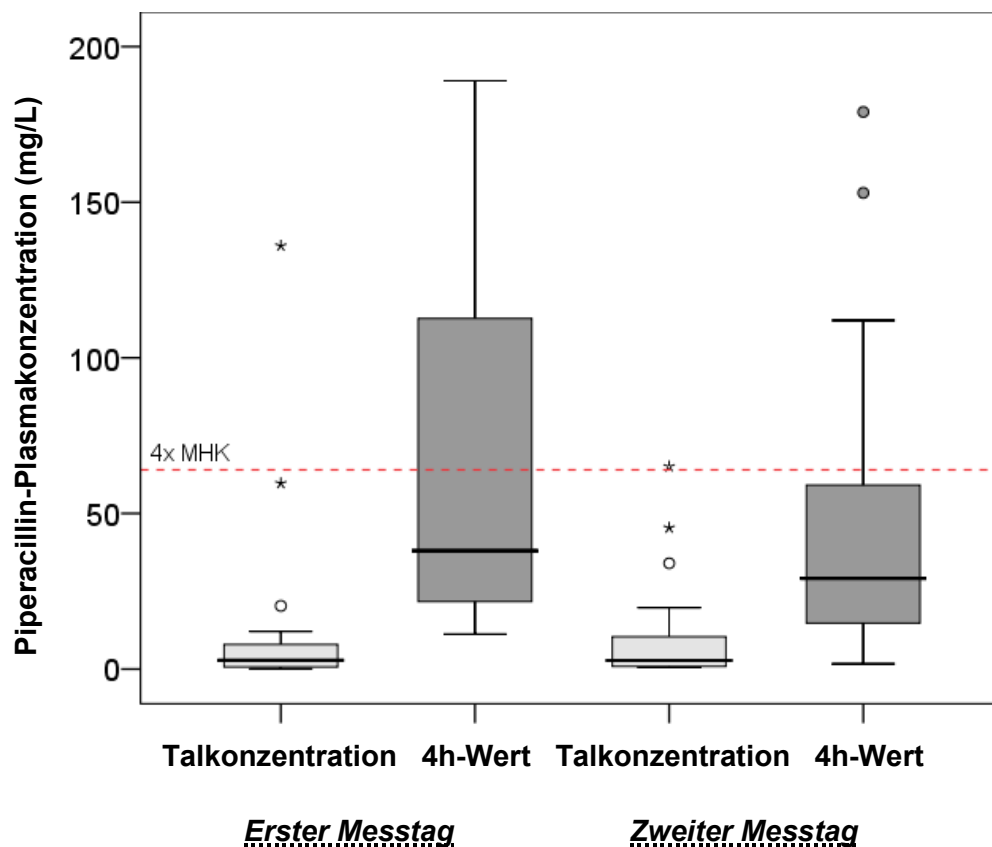


Abbildung 6: Darstellung der Piperacillin-Plasmakonzentration zu den vier Beobachtungszeitpunkten. Alle Patienten mit einer vollständigen Messreihe wurden einbezogen (n=20).

Rote gestrichelte Linie: vierfache MHK für *Pseudomonas aeruginosa* (=64mg/L); Box: Bereich zwischen dem 25. und 75. Quartil; Länge der Box: Interquartilabstand; schwarze, horizontale Linie: Median, Whisker: jeweils 1,5-fache Länge der Box bzw. bis zum Minimum oder Maximum der Werte reichend, Punkte: Ausreißer, Sternchen: extreme Ausreißer (Wert ist größer als die 3-fache Länge der Box)

Medianwerte erster Messtag und Interquartilabstand: Talkonzentration: 2,84 mg/L (0,6mg/L - 8,4mg/L), 4h-Wert: 38mg/L (20,9mg/L - 132,8mg/L); Medianwerte zweiter Messtag und Interquartilabstand: Talkonzentration: 2,79mg/L (0,83mg/L - 12,3mg/L), 4h-Wert: 29,1mg/L (14,4mg/L - 63,3mg/L)

Eine Subgruppenanalyse der PPK in Abhängigkeit der onkologischen Grunderkrankung zeigte, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlicher Grunderkrankung im Dosierungstal und nach 50% des Dosierungsintervalls bestehen (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,4$  bzw.  $p=0,58$ ). Die medianen gemessenen PPK vier Stunden nach der Infusion lagen für Patienten mit soliden Tumoren bei 52,4mg/L (IQR 21,0 - 141,0mg/L), für Leukämie-Patienten bei 46,9mg/L (IQR 12,1 - 85,2mg/L) und für Lymphom- bzw. Myelompatienten bei 45,3mg/L (IQR 30,2 - 112,0mg/L).

Patienten mit verschiedenen ECOG-Klassen wiesen Unterschiede in der Höhe der PPK auf. Analysiert wurden die gemessenen PPK des ersten Messtages vor der PipTaz-Gabe ( $n=65$ ) und vier Stunden danach ( $n=59$ ). Die Verteilung des ECOG-Performance-Status der teilnehmenden Patienten ist Tabelle 1 zu entnehmen. Es zeigte sich, dass es sowohl bei den Piperacillin-Talkonzentrationen als auch bei den PPK nach 50% des Dosierungsintervalls zu einer kontinuierlichen Zunahme der Medianwerte der PPK kam je höher der ECOG-Status war (Abbildung 7). Hierbei waren die Unterschiede der Talkonzentrationen statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,003$ ). Für die PPK nach der Hälfte des Dosierungsintervalls ließ sich aufgrund der Benjamini-Hochberg-Korrektur trotz eines recht niedrigen  $p$ -Wertes von  $p=0,023$  kein signifikanter Unterschied über die verschiedenen ECOG-Klassen nachweisen (errechnetes lokales Signifikanzniveau:  $p\leq 0,015$ , s. Abschnitt 8.3). Ein Trend hin zu höheren PPK ist dennoch zu erkennen.

In der Post-Hoc-Analyse ergab sich bei einem Signifikanzniveau von  $p\leq 0,05$ , dass der gefundene statistische Unterschied der PPK im Dosierungstal am deutlichsten zwischen den ECOG-Klassen 1 und 2 (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,027$ ) besteht. Für die PPK nach 50% des Dosierungsintervalls ergab sich zwischen benachbarten ECOG-Klassen kein signifikanter Unterschied der PPK. Hier fanden sich die oben angedeuteten Unterschiede zwischen weiter auseinanderliegenden ECOG-Klassen (z.B. zwischen den ECOG-Klassen 0 und 3,  $p=0,013$ ).

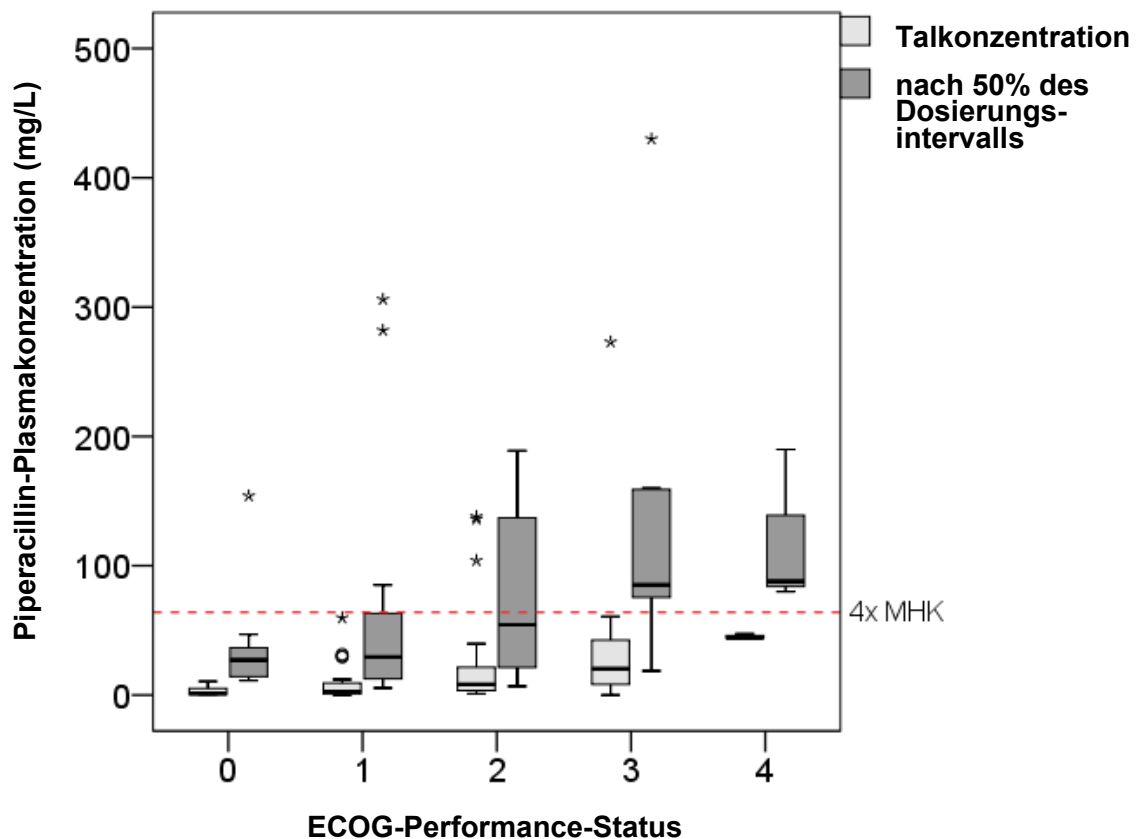


Abbildung 7: Piperacillin-Plasmakonzentration (PPK) in Abhängigkeit des ECOG-Performance-Status. Dargestellt sind die jeweils gemessenen PPK im Dosierungstal und nach 50% des Dosierungsintervalls in den verschiedenen ECOG-Stadien. Für Medianwerte und Interquartilabstände s. Tabelle 16 in Abschnitt 8.4.1)

Patientenanzahlen in den einzelnen ECOG-Gruppen: ECOG 0: n=9, ECOG 1: n=22, ECOG 2: n=18, ECOG 3: n=7, ECOG 4: n=3

Rote gestrichelte Linie: vierfache MHK für *Pseudomonas aeruginosa* (=64mg/L); Box: Bereich zwischen dem 25. und 75. Quartil; Länge der Box: Interquartilabstand; schwarze, horizontale Linie: Median, Whisker: jeweils 1,5-fache Länge der Box bzw. bis zum Minimum oder Maximum der Werte reichend, Punkte: Ausreißer, Sternchen: extreme Ausreißer (Wert ist größer als die 3-fache Länge der Box)

#### **5.4. Einfluss der Piperacillin-Plasmakonzentration auf den klinischen Verlauf**

In diesem Abschnitt soll der klinische Infektionsverlauf der Patienten (s. Tabelle 5) mit der gemessenen PPK in Verbindung gebracht werden.

Zwischen der Dauer der PipTaz-Therapie und der PPK konnte durch eine Korrelationsanalyse an keinem der beiden Messtage ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die Anzahl der Fiebertage nach Beginn der PipTaz-Therapie zeigte keine Korrelation mit der Höhe der PPK zu den vier Messzeitpunkten. In einer Subgruppenanalyse zwischen den Patienten, die nach Beginn der PipTaz-Therapie innerhalb von 72h entfieberten, und den Patienten, die mehr als drei Fiebertage zeigten, konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der PPK festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,831$  für die PPK nach 50% des Dosierungsintervalls am ersten Messtag). Zusätzlich wurde dies durch einen Vergleich der Mittelwerte des jeweiligen Messzeitpunktes und die sich stark überschneidende Lage der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle bestätigt (Daten nicht dargestellt). Auch bei der Betrachtung der Anzahl der Fiebertage im Zusammenhang mit dem Erreichen oder Verfehlen der Ziel-PPK von  $>64\text{mg/L}$  fiel auf, dass Patienten mit mehr Fiebertagen die Zielkonzentration nicht häufiger zu verfehlen schienen als Patienten mit weniger Fiebertagen (s. Abbildung 10 in Abschnitt 8.4.2).

Die Erweiterung der antibiotischen Therapie im Verlauf der PipTaz-Therapie zeigte keinen Zusammenhang zur Höhe der PPK an den vier Messzeitpunkten. Hierfür wurde zunächst überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem (Nicht-)Erreichen der angestrebten Zielkonzentration von  $>64\text{mg/L}$  und der Erweiterung der antibiotischen Therapie im Verlauf der PipTaz-Therapie besteht. Dies war nicht der Fall (Fisher's-Exakt-Test, erster Messtag:  $p=0,551$ ; zweiter Messtag:  $p=0,11$ ). Des Weiteren wurden die PPK an allen vier Messzeitpunkten zwischen den Patienten mit und ohne Erweiterung der antibiotischen Therapie verglichen. Auch in diesem Test konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Daten s. Tabelle 17 in Abschnitt 8.4.3).

Zwischen dem Erreichen einer ausreichenden PPK von >64mg/L vier Stunden nach Applikation des Pharmakons am ersten Messtag und der Umstellung der antibiotischen Therapie zugunsten eines stärker wirksamen Antibiotikums ergibt sich die in Tabelle 9 ersichtliche Zusammenschau. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (Fisher's-Exakt-Test;  $p=0,081$ ). Ersichtlich ist jedoch, dass von den 15 Patienten, die eine Umstellung ihrer antibakteriellen Therapie erhielten, zwölf Patienten (80,0%) die Ziel-PPK von >64mg/L nach vier Stunden nicht aufrechterhalten konnten. Von den Patienten, die die Ziel-PPK verfehlten, fand jedoch nur bei 33,3% eine Eskalation der Therapie statt. Am zweiten Messtag (Tabelle 10) war bei allen Patienten, deren antibakterielle Therapie umgestellt wurde, die Ziel-PPK nicht erreicht worden. Eine solche Verfehlung des Zielbereichs war insgesamt bei 17 von 22 Patienten zu beobachten (77,3%), meist jedoch ohne Konsequenz in der antibiotischen Therapie (64,7%). Auch am zweiten Messtag ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,266$ ).

*Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Eskalation der antibiotischen Therapie und Erreichen der Piperacillin-Zielkonzentration von >64mg/L nach 50% des Dosierungsintervalls am ersten Messtag*

		<b><i>Eskalation der antibiotischen Therapie</i></b>		
		Ja	Nein	Gesamt
<b><i>Erreichen des Zielspiegels von 64 mg/L</i></b>	Ja	<b>3 [13%]</b>	<b>20 [87%]</b>	23 [100%]
	Nein	<b>12 [33,3%]</b>	<b>24 [66,6%]</b>	36 [100%]
	Gesamt	15 [25,4%]	44 [74,6%]	59 [100%]

*N=59; Angabe: n [%], Prozentangaben zeilenweise*

*Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Eskalation der antibiotischen Therapie und Erreichen der Piperacillin-Zielkonzentration von >64mg/L nach 50% des Dosierungsintervalls am zweiten Messtag*

		<b>Eskalation der antibiotischen Therapie</b>		
		Ja	Nein	Gesamt
<b>Erreichen des Zielspiegels von 64 mg/L</b>	Ja	<b>0 [0%]</b>	<b>5 [100%]</b>	5 [100%]
	Nein	<b>6 [35,3%]</b>	<b>11 [64,7%]</b>	17 [100%]
	Gesamt	6 [27,3%]	16 [72,7%]	22 [100%]

*N=22; Angabe: n [%], Prozentangaben zeilenweise*

In der Häufigkeit der Therapieeskalation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine weitere antiinfektiöse Therapie erhielten (antiviral, antimykotisch) und solchen Patienten, die keine entsprechende Therapie erhielten, festgestellt werden (Fisher's-Exakt-Test;  $p=0,123$ ).

Signifikante Unterschiede in der Höhe der PPK bei Patienten mit und ohne schwerem Infektionsverlauf (SIRS/Sepsis oder Tod des Patienten) konnten weder am ersten noch am zweiten Messtag gefunden werden (Daten s. Tabelle 18 in Abschnitt 8.4.4).

Neben der Überprüfung des klinischen Infektionsverlaufs der Patienten spielt auch der wirtschaftliche Aspekt der empirischen PipTaz-Therapie eine wichtige Rolle. Im Median waren die untersuchten Patienten 16 Tage in stationärer Behandlung (IQR 10 - 26 Tage). Der Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer im Kollektiv der Patienten ohne Umstellung der antimikrobiellen Therapie gegen das Kollektiv mit einer Eskalation der antibiotischen Therapie zeigt, dass Patienten mit Eskalation der antibiotischen Therapie im Median neun Tage länger stationär blieben (22 Tage) als Patienten ohne Wechsel der antibiotischen Therapie oder Deeskalation der Therapie (13 Tage). Dieses Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,11$ ). Das 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts der Gruppe ohne Therapieeskalation (15,52 - 25,16 Tage) überschneidet sich großflächig mit dem 95%-Konfidenzintervall der Gruppe mit Therapieeskalation (17,55 - 28,12 Tage).

### **5.5. Analyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration**

Im Folgenden wird dargestellt, welche möglichen Einflussfaktoren einen statistischen Zusammenhang zu den gemessenen PPK aufweisen. Die statistischen Daten hierzu sind in Tabelle 19 in Abschnitt 8.4.5 dargestellt.

Zunächst ist festzustellen, dass ein hochsignifikanter, mittelstark positiv gerichteter Zusammenhang zwischen den gemessenen PPK untereinander besteht. Ein Vergleich der Höhe der PPK bei männlichen und weiblichen Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten.

Alter, Gewicht und BMI des Patienten sind mögliche Einflussfaktoren, die unter anderem durch einen Einfluss auf das Verteilungsvolumen von PipTaz von Bedeutung für die Plasmakonzentration sein können. Für das Gewicht und den BMI konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu den PPK nachgewiesen werden. Das Patientenalter zeigte lediglich am ersten Messtag nach der Hälfte des Dosierungsintervalls eine signifikante, mittelstarke Korrelation zur PPK.

Es konnte eine (teilweise hoch-) signifikante, mittelstark negativ gerichtete Korrelation zwischen der PPK und der eGFR des jeweiligen Messtages für alle Messzeitpunkte außer dem Talspiegel des zweiten Messtages festgestellt werden. Am Beispiel der PPK des ersten Messtages vier Stunden nach intravenöser Applikation, stellt sich der Zusammenhang grafisch wie in Abbildung 8 dar. Je höher die eGFR des Patienten am Tag der Messung war, desto niedriger waren tendenziell die gemessenen PPK.

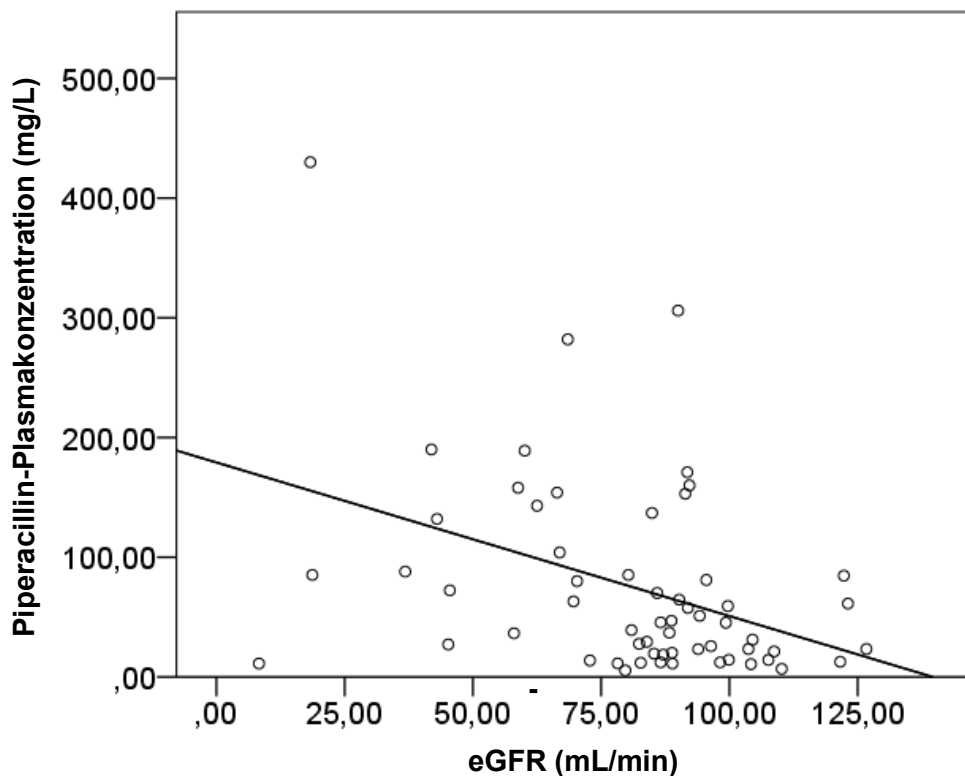


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen eGFR (mL/min) und Piperacillin-Plasmakonzentration (mg/L) im Streudiagramm mit Anpassungsgerade ( $y=179-1,28 \cdot x$ ,  $R^2=0,159$ )

Der ECOG-Performance-Status zeigte mit den Messungen des ersten Messtages jeweils eine mittelstarke, positiv gerichtete, hochsignifikante Korrelation. Je höher also der Grad der Einschränkung war, desto höher waren auch die gemessenen PPK. Durch eine Analyse der partiellen Korrelation wurde untersucht, inwiefern die eGFR und der BMI des Patienten hierfür als vermittelnder Faktor eine Rolle spielen. Nach Korrektur der Korrelation um die obigen beiden Faktoren konnte nur noch ein schwacher, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen dem ECOG-Performance-Status des Patienten und der PPK im Dosierungstal ( $r=0,21$ ;  $p=0,13$ ) und nach der Hälfte des Dosierungsintervalls ( $r=0,13$ ;  $p=0,34$ ) festgestellt werden.

Des Weiteren wurde untersucht, ob das Vorhandensein von bestimmten Vorerkrankungen in Zusammenhang mit der gemessenen PPK stand. Für renale Vorerkrankungen zeigten sich teilweise signifikante Unterschiede der gemessenen PPK zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten.



Auch im Zusammenhang mit kardialen Vorerkrankungen zeigten sich teilweise signifikante bzw. nah der Signifikanzgrenze liegende Korrelationen. Insbesondere für das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus zeigte die Höhe der PPK vier Stunden nach Applikation von PipTaz am ersten Messtag einen signifikanten Unterschied zu Patienten ohne diese Vorerkrankung (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,007$ ). Die medianen PPK lagen hier bei 27,4mg/L (IQR 12,0 – 60,78mg/L) für Patienten ohne arterielle Hypertonie ( $n=24$ ) bzw. 70,1mg/L (IQR 23,2 – 154mg/L) für daran erkrankte Patienten ( $n=35$ ).

Für Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen oder das Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte zu keinem der Messzeitpunkte ein relevanter Unterschied der PPK festgestellt werden.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Vorhandensein einer kompetitiven Medikation (Tabelle 6) und dem Erreichen der Piperacillin-Zielkonzentration nach 50% des Dosierungsintervalls am ersten und zweiten Messtag ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,297$  bzw.  $p=0,116$ ). Ein Mann-Whitney-U-Test ergab zu allen vier Messzeitpunkten keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne kompetitive Komedikation (p-Werte nicht dargestellt).

Das Infusionsvolumen am Tag der PPK-Messung zeigte an beiden Messtagen keinen Zusammenhang mit den jeweiligen PPK.

Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied der PPK bei Patienten mit oder ohne vorherige Chemotherapie. Auch die Durchführung einer Chemotherapie vor weniger als drei Wochen konnte nicht als relevanter Einflussfaktor identifiziert werden.

## 5.6. Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration

Aus der vorangegangenen Korrelationsanalyse sowie den theoretischen Überlegungen zu den Einflussfaktoren auf die PPK wurden einige Faktoren ermittelt, die mittels einer Regressionsanalyse weitergehend untersucht wurden. Hierfür wurde für die Messzeitpunkte des ersten Messtages jeweils zunächst eine einzelne univariate Regressionsanalyse der PPK mit dem jeweiligen Einflussfaktor durchgeführt, um einen möglichen statistischen Zusammenhang genauer zu quantifizieren. Anschließend wurden alle einzeln signifikanten Einflussfaktoren in einem gemeinsamen Modell weiter untersucht und somit je ein abschließendes multivariates Regressionsmodell für die PPK im Dosierungstal und nach vier Stunden nach PipTaz-Applikation erstellt. Zufällige Effekte (z.B. zufällige interindividuelle Unterschiede) und Interkorrelationen wurden nicht berücksichtigt.

Für die Regressionsanalyse der PPK im Dosierungstal ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

*Tabelle 11: Univariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration im Dosierungstal in Abhängigkeit der einzelnen Einflussgrößen*

Variable	Schritt	B ± SE	Stand. B	p-Wert	95%-KI
Geschlecht	weiblich	6,97 ± 8,74	0,088	0,427	-10,4 - 24,3
Alter	1 Jahr	-0,06 ± 0,35	-0,019	0,864	-0,8 - 0,6
BMI	1 kg/m <sup>2</sup>	-2,26 ± 0,85	-0,28	0,01	-3,95 - (-0.56)
eGFR	10 ml/min	-7,26 ± 1,75	-0,417	<0,001	-10,7 - (-3,8)
γ-GT	1 µkat/L	0,922 ± 1,78	0,058	0,6	-2,57 - 4,4
ECOG	1 Einheit	13,09 ± 4,32	0,318	0,003	4,5 - 21,67
Harnsäure	10 µmol/L	0,85 ± 0,38	0,237	0,03	0,09 - 1,6
Hypertonie	vorhanden	-1,06 ± 8,73	-0,013	0,9	-18,4 - 16,3

*B= Regressionskoeffizient, SE= Standardfehler, Stand. B= Standardisierter Regressionskoeffizient, KI= Konfidenzintervall*

*Tabelle 12: Multivariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration im Dosierungstal in Abhängigkeit der in der univariaten Testung signifikanten Einflussgrößen*

<b>Variable</b>	<b>Schritt</b>	<b>B ± SE</b>	<b>Stand. B</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95%-KI für B</b>
BMI	1 kg/m <sup>2</sup>	-1,72 ± 0,82	-0,214	0,039	-3,36 - (-0,09)
eGFR	10 ml/min	-4,83 ± 1,98	-0,277	0,017	-8,76 - (-0,9)
ECOG	1 Einheit	9,07 ± 4,25	0,220	0,036	0,61 - 17,53
Harnsäure	10 µmol/L	0,6 ± 0,41	0,167	0,144	-0,21 - 1,4

*R<sup>2</sup>= 0,285, Angepasstes R<sup>2</sup>=0,249, Signifikanz des Modells: p< 0,001, Konstante nicht angegeben*

*R<sup>2</sup>= erklärte Varianz der Zielvariablen, Angepasstes R<sup>2</sup>= Um Anzahl der einbezogenen Variablen korrigierte erklärte Varianz, B= Regressionskoeffizient, SE= Standardfehler, Stand. B= Standardisierter Regressionskoeffizient, KI= Konfidenzintervall*

Es ist zu erkennen, dass für die PPK im Dosierungstal der BMI des Patienten, die eGFR, der ECOG-Performance-Status und die Harnsäurekonzentration im Blut signifikante Einflussfaktoren zu sein scheinen. Im multivariaten Regressionsmodell ist der Einfluss der Harnsäurekonzentration jedoch schwächer und nicht mehr signifikant. Somit scheinen im Dosierungstal der BMI, die eGFR und der ECOG-Status des Patienten die Haupteinflussfaktoren/ -prädiktoren auf die Höhe der PPK zu sein, wobei der eGFR ein stärkerer Einfluss zukommt (standardisierter Regressionskoeffizient B zeigt den höchsten Wert). Das gesamte Modell ist zwar mit p<0,001 hochsignifikant, jedoch wird durch den niedrigen Wert für R<sup>2</sup> deutlich, dass nur 28,5% der Varianz der PPK durch das Modell adäquat erklärt werden.

Für die Regressionsanalyse der PPK vier Stunden nach der PipTaz-Infusion ergaben sich die in Tabelle 13 und Tabelle 14 dargestellten Ergebnisse. Von den fünf in der univariaten Testung signifikanten Einflussfaktoren (s.u.) bleibt im multivariaten Regressionsmodell nur noch die eGFR als signifikanter Einflussfaktor bzw. Prädiktor der PPK bestehen. Das Gesamtmodell ist ebenfalls hochsignifikant und erklärt ähnlich wie das Modell im Dosierungstal 28,7% der Varianz der PPK adäquat.

*Tabelle 13: Univariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration vier Stunden nach der PipTaz-Gabe in Abhängigkeit der einzelnen Einflussgrößen*

<b>Variable</b>	<b>Schritt</b>	<b>B ± SE</b>	<b>Stand. B</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95%-KI</b>
Geschlecht	weiblich	8,9 ± 17,2	0,06	0,61	-25,4 - 43,18
Alter	1 Jahr	1,07 ± 0,67	0,18	0,12	-0,26 - 2,39
BMI	1 kg/m <sup>2</sup>	-3,58 ± 1,73	-0,23	0,041	-7,02 - (-0,14)
eGFR	10 ml/min	-15,03 ± 3,52	-0,44	<0,001	-22,05 - (-8,02)
γ-GT	1 µkat/L	0,61 ± 3,36	0,021	0,86	-6,08 - 7,3
ECOG	1 Einheit	19,97 ± 8,53	0,258	0,022	2,98 - 36,96
Harnsäure	10 µmol/L	1,75 ± 0,74	0,26	0,021	0,27 - 3,23
Hypertonie	vorhanden	37,4 ± 16,61	0,249	0,027	4,32 - 70,46

*B= Regressionskoeffizient, SE= Standardfehler, Stand. B= Standardisierter Regressionskoeffizient, KI= Konfidenzintervall*

*Tabelle 14: Multivariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration vier Stunden nach PipTaz-Gabe in Abhängigkeit der in der univariaten Testung signifikanten Einflussgrößen*

<b>Variable</b>	<b>Schritt</b>	<b>B ± SE</b>	<b>Stand. B</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95%-KI für B</b>
BMI	1 kg/m <sup>2</sup>	-3,19 ± 1,67	-0,21	0,06	-6,52 - 0,14
eGFR	10 ml/min	-9,73 ± 4,19	-0,283	0,023	-18,08 - (-1,37)
ECOG	1 Einheit	5,47 ± 8,94	0,07	0,542	-12,3 - 23,3
Harnsäure	10 µmol/L	1,18 ± 0,81	0,18	0,147	-0,43 - 2,79
Hypertonie	vorhanden	31,97 ± 16,24	0,21	0,053	-0,4 - 64,34

*R<sup>2</sup>= 0,287, Angepasstes R<sup>2</sup>=0,239, Signifikanz des Modells: p< 0,001, Konstante nicht angegeben*

*R<sup>2</sup>= erklärte Varianz der Zielvariablen, Angepasstes R<sup>2</sup>= Um Anzahl der einbezogenen Variablen korrigierte erklärte Varianz, B= Regressionskoeffizient, SE= Standardfehler, Stand. B= Standardisierter Regressionskoeffizient, KI= Konfidenzintervall*

## 6. Diskussion

### 6.1. Patientencharakteristika

Die untersuchte Patientenpopulation repräsentierte durch ihre Charakteristika einen Querschnitt der Vielfalt der onkologischen Patienten in einem Universitätsklinikum. Die Mehrheit der Patienten (ca. 85%) waren mit einem ECOG-Performance-Status von null bis zwei in einem recht guten Allgemeinzustand. 60% der Patienten hatten in den drei Wochen vor Beginn der PipTaz-Therapie eine Chemotherapie erhalten. Eine Neutropenie mit einer Leukozytenzahl unter 1000/ $\mu$ L oder, sofern dieser Wert vorhanden war, einer Neutrophilenzahl unter 500/ $\mu$ L lag jedoch zum Zeitpunkt des ersten Messtages der PipTaz-Therapie nur bei 12 der 65 Patienten (19%) vor. Da der Großteil der untersuchten Patienten demnach nicht an einer febrilen Neutropenie *per definitionem* litt, besteht keine vollständige Vergleichbarkeit zu anderen Studien bei hämatoonkologischen Patienten, bei denen das Vorliegen einer febrilen Neutropenie Einschlusskriterium war (Drusano et al. 1989, Alvarez et al. 2013, Sime et al. 2014, Sime et al. 2015b).

Über 75% der Patienten hatten neben ihrer onkologischen Erkrankung mindestens eine weitere organische Vorerkrankung. Dabei nahmen die kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere die arterielle Hypertonie, die führende Position ein. Dies deckt sich in etwa mit den beschriebenen Prävalenzen in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des Robert-Koch-Instituts (RKI) (Neuhauser et al. 2013). Auffällig ist jedoch die niedrige Anzahl an Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK). In unserem Studienkollektiv waren 61,5% der Patienten 60 Jahre alt oder älter. Laut der DEGS1-Studie des RKI liegt die Prävalenz der KHK im Kollektiv der 60-69-Jährigen bei 15,1%. Bei den 70 - 79-Jährigen sind 22,3% von einer KHK betroffen (Gößwald et al. 2013). Unter den über 60-jährigen Patienten unserer Untersuchung liegt die Prävalenz der KHK lediglich bei 5%. Hierfür gibt es mehrere mögliche Erklärungen: Zum einen ist es möglich, dass eine gewisse Dunkelziffer von noch nicht diagnostizierten KHK vorliegt. In diesem Fall wäre die Anzahl der dokumentierten KHK-Fälle falsch-niedrig. Denkbar ist auch, dass unsere Patienten in Bezug auf das Vorhandensein der KHK zufällig

gesünder waren als der Durchschnitt der deutschen Bevölkerung. Außerdem ist es möglich, dass bedingt durch die vergleichsweise geringe Größe unseres Patientenkollektivs und andere Studienziele kein geeigneter, repräsentativer Querschnitt für die Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung ausgewählt wurde. Somit könnten die in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patienten zufällig eine geringere Prävalenz der KHK aufweisen, als in der DEGS1-Studie festgestellt.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus von 23,1% war in unserem Patientenkollektiv etwa mit den Ergebnissen der DEGS1-Studie vergleichbar, allerdings mit Tendenz zu etwas höheren Raten in unserer Studie (Heidemann et al. 2013).

Dokumentierte Nierenerkrankungen lagen bei sieben Patienten vor, davon fünf Patienten mit einer bekannten chronischen Niereninsuffizienz, ein Patient mit akutem Nierenversagen und eine Patientin mit polyzystischer Nierenerkrankung. Die Raten der chronischen Niereninsuffizienz in unserem Studienkollektiv decken sich ebenfalls mit Prävalenzdaten in der Literatur (Reinecke et al. 2006).

Allerdings fiel an den erfassten Kreatinin- und eGFR-Werten auf, dass einige Patienten trotz nicht dokumentierter Nierenfunktionseinschränkung laborchemisch eine scheinbar herabgesetzte exkretorische Nierenfunktion an den Tagen der PPK-Bestimmung aufwiesen. Zur Veranschaulichung und Quantifizierung der scheinbaren Nierenfunktionseinschränkung wurden die Patienten daher im Rahmen dieser Arbeit anhand ihrer Nierenfunktionsparameter gemäß den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) der KDIGO eingeteilt. Dazu ist jedoch anzumerken, dass für die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung nicht nur die Höhe der eGFR oder die Blutkonzentration der harnpflichtigen Substanzen als wichtige Faktoren zu beurteilen sind, sondern auch anatomische Strukturänderungen an den Nieren, eine Albuminurie und eine Dauer der Funktionsbeeinträchtigung von mehr als drei Monaten bestehen müssen (KDIGO Guidelines 2012). Die Verwendung der eGFR zur Beurteilung der Nierenfunktion bedingt außerdem eine gewisse Ungenauigkeit, da sie neben dem Geschlecht und dem Alter des Patienten maßgeblich von dem im Blut gemessenen Serumkreatininwert abhängig ist. Kreatinin wird renal durch glomeruläre Filtration und bei hohen

Konzentrationen im Blut auch durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Das Serumkreatinin wird neben der Ausscheidung aus der Niere aber auch noch von anderen Faktoren wie der Muskelmasse, dem Körpergewicht (Adipositas), der körperlichen Aktivität, muskelkonsumierenden Vorerkrankungen sowie der Diät (Fleischverzehr) beeinflusst. Eine weitere Fehlerquelle ist das Vorhandensein des kreatininblinden Bereichs, wodurch die Nierenfunktion überschätzt werden könnte. Die Messung der GFR über einen 24h-Sammelurin liefert genauere Werte für die Nierenfunktion (Schmidt et al. 2011).

Aus diesem Grund ist die Einteilung der Patienten in Gruppen analog der CKD-Stadien nicht als Diagnose, sondern lediglich als eine quantitative Beurteilung der Nierenfunktion der untersuchten Patienten zu sehen. Ob die Patienten eine Albuminurie und einen strukturellen Nierenschaden hatten und wie lange sie eine verringerte eGFR aufwiesen, wurde in der Datenerhebung nicht erfasst und hier nicht berücksichtigt.

Bei über 75% der in dieser Arbeit untersuchten Patienten unter PipTaz-Therapie konnte im Rahmen der infektiologischen Diagnostik ein Infektfokus festgestellt werden. Hierbei handelte es sich am häufigsten um eine Pneumonie, wobei 33% der Patienten mit bekanntem Infektfokus auch eine Bakteriämie aufwiesen. Fieber unklarer Genese (FUO) lag bei 25% der Patienten vor (Tabelle 4). Verglichen mit Daten von Patienten mit febriler Neutropenie zeigt sich, dass diese weitaus häufiger an FUO leiden und nur in knapp 50% der Fälle ein Infektfokus gefunden werden kann. Falls aber ein Infektionsort identifiziert werden konnte, so handelte es sich ebenfalls am häufigsten um Pneumonien (Buchheidt et al. 2003). Bakteriämien kamen in unserem Patientenkollektiv vergleichbar häufig vor wie bei Patienten in febriler Neutropenie in der Literatur (Buchheidt et al. 2003, Paul et al. 2011). Unsere Patienten wiesen mehrheitlich keine Neutropenie auf, was die Vergleichbarkeit der Ätiologie der Infektionen unseres Patientenkollektivs mit Patienten mit Fieber in Neutropenie erschweren kann.

Der Nachweis eines infektionsauslösenden Pathogens gelang in unserer Untersuchung nur in etwa einem Drittel aller Fälle. Diese Rate zeigt sich dennoch etwas höher als in Studien an Patienten mit febriler Neutropenie, die von Buchheidt et al. mit 15-20% angegeben ist. Des Weiteren bestätigen die

in unserer Untersuchung nachgewiesenen Pathogene den Trend zu einer Prädominanz grampositiver Infektionen (Abbildung 4). Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass im Rahmen der antibakteriellen Prophylaxe vor allem die gramnegativen Infektionen unterdrückt werden. Diese wird bei Patienten mit Neutropenie entsprechend der Leitlinie zur Prophylaxe von bakteriellen Infektionen mit Fluorchinolonen (meist Ciprofloxacin) durchgeführt (Neumann et al. 2013). Zum anderen bietet der Einsatz von venösen Kathetersystemen einen Infektionsweg für grampositive Keime der Hautflora. Neben diesen beiden Faktoren spielt bei neutropenen Patienten auch die Dauer der Neutropenie eine Rolle. Diese wird maßgeblich durch Art und Intensität der Chemotherapie sowie den Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beeinflusst (Buchheidt et al. 2003, Penack et al. 2014). Unsere Daten suggerieren, dass trotz der geringeren Inzidenz der febrilen Neutropenie in unserem Patientenkollektiv, die untersuchten Patienten ein ähnliches Infektionsprofil wie Patienten mit febriler Neutropenie aufwiesen, wobei Patienten in febriler Neutropenie insgesamt häufiger an FUO leiden und seltener ein verursachendes Pathogen gefunden werden kann.

Ein Teil der gefundenen Pathogene zeigte eine Resistenz auf Piperacillin (S. 29). Allerdings wurde bei der Mehrzahl der Keime keine spezielle Resistenztestung auf Piperacillin bzw. PipTaz durchgeführt. Stattdessen wurde im Resistogramm die Sensibilität gegenüber anderen Penicillinen (u.a. Penicillin, Ampicillin, Oxacillin) aufgeführt, wobei neun Erreger auf ein oder mehrere dieser Penicilline resistent waren. Unter den 29 nachgewiesenen Keimen konnten außerdem fünf multiresistente Erreger gefunden werden, die ebenfalls gegenüber PipTaz resistent sein können. Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass Resistenzen gegenüber Antibiotika, auch gegenüber PipTaz, auch in dieser Patientenpopulation ein häufiges Phänomen waren. Nicht nur für den individuellen klinischen Verlauf der Patienten, sondern auch aus dem Grund der Resistenzbildung ist es wichtig, dass suffiziente Konzentrationen von PipTaz im Plasma erreicht werden, um Infektionserreger zuverlässig abzutöten.

Die Erfolgsrate (= kein Therapieversagen) der antibiotischen Therapie unserer Patienten mit PipTaz war mit 61,5% vergleichbar mit den Ergebnissen anderer



Studien (Gorschluter et al. 2003, Bow et al. 2006). Hier wurden die initialen Erfolgsraten nach 72 Stunden der antibakteriellen Therapie mit PipTaz mit 57,1% bzw. 57,7% beschrieben. Del Favero et al. fanden Erfolgsraten von 49% bei Patienten mit PipTaz-Monotherapie, allerdings bei strengeren Definitionen für den Misserfolg der Therapie, z.B. der Tod durch die Infektion, persistierende Bakteriämie nach 24 Stunden, Resistenz des Pathogens gegenüber PipTaz, persistierendes Fieber >5 Tage, Therapiemodifikation, Wiederauftreten der Infektion bis sieben Tage nach Therapieende und Nebenwirkungen der PipTaz-Therapie (Del Favero et al. 2001). Von diesen Faktoren wurde in unserer Studie nur das persistierende Fieber, die Progression der Infektion in ein SIRS/ eine Sepsis, Tod des Patienten durch die Infektion und die Modifikation der antimikrobiellen Therapie als Therapieversagen gewertet. Bei insgesamt 39% der Patienten unseres Studienkollektivs war durch das Auftreten von mindestens einer der oben genannten Parameter von einem Therapieversagen auszugehen. In der Studie von Bow et al. gab es noch zusätzliche Beurteilungszeitpunkte. So wurden am Therapieende und nach einem siebentägigen therapiefreien Intervall deutlich niedrigere Ansprechraten auf die PipTaz-Therapie von 39,6% bzw. 26,8% gefunden. Diese Erfolgsraten sind deutlich niedriger als die Erfolgsraten unserer Patienten am Therapieende. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass die Patienten der Vergleichsstudien alle an einer febrilen Neutropenie litten und damit noch anfälliger für Infektionen waren als unser Patientenkollektiv. Außerdem wurde in unserer Studie der Beobachtungszeitraum mit der erfolgreichen Beendigung der PipTaz-Therapie geschlossen, sodass das erneute Auftreten von Infektionszeichen als neue Krankheitsepisode gewertet wurde.

Die Gründe für ein Versagen der antibakteriellen Behandlung mit PipTaz können vielfältig sein. Neben nicht-infektiösen Fieberursachen („Tumorfieber“ oder „Arzneimittelfieber“) und nicht-bakteriellen Fieberursachen (Pilz- oder Virusinfektionen), kommen als Ursache außerdem die Resistenz (-entwicklung) des Pathogens, zusätzliche Infektionen im Verlauf der Therapie aber auch eine unzureichende PPK in Betracht. Aus diesen Grund ist es wünschenswert bei den Patienten durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) für ausreichende PPK (optimalerweise um 4x MHK des Pathogens über

mehr als 50% des Dosierungsintervalls) zu sorgen, um zumindest diesen möglichen Einflussfaktor des Therapieversagens zu eliminieren. Falls ein Zusammenhang zwischen der PPK und dem Therapieversagen besteht, könnte so die Erfolgsrate von PipTaz verbessert werden. Allerdings konnte dieser Zusammenhang in dieser Arbeit nicht statistisch signifikant festgestellt werden. Die Daten aus Tabelle 9 und Tabelle 10 suggerieren, dass Patienten mit einer Eskalation der antibakteriellen Therapie sehr häufig die Ziel-PPK nicht erreichten. Allerdings wiesen auch viele Patienten ohne Therapiemodifikation PPK unter 64mg/L auf und zeigten somit trotz Nicht-Erreichen der Ziel-PPK keine Zeichen des Therapieversagens. Ein Zusammenhang des klinischen Verlaufs mit der PPK kann daher mit den vorliegenden Daten nicht bewiesen werden. Auch mit niedrigeren Grenzwerten von 32mg/L oder 16mg/L (2x bzw. 1x MHK für *Pseudomonas aeruginosa*) ergibt sich kein signifikantes Ergebnis. Daher sollten die obigen Ergebnisse lediglich als Trend interpretiert und in größer angelegten Studien kontrolliert werden.

Einige Patienten erhielten zusätzlich zu PipTaz andere antiinfektive Medikamente. Orale Antiinfektiva, die die Patienten bereits vor Beginn der PipTaz-Therapie einnahmen, waren zumeist als antiinfektive Prophylaxe zu werten (Neumann et al. 2013, Sandherr et al. 2014, Tacke et al. 2014). Fünf Patienten erhielten im Verlauf der Medikation mit PipTaz ein weiteres Antibiotikum. Ebenso wurde in vier Fällen eine antimykotische Therapie erst nach Beginn der PipTaz-Behandlung angesetzt. Sowohl die Addition eines weiteren Antibiotikums als auch die Addition eines antimykotischen Mittels im Verlauf der PipTaz-Therapie wurde als Modifikation der antimikrobiellen Therapie und damit als Therapieversagen gewertet, da diese Therapiemodifikationen als Hinweis auf ein klinisch oder laborchemisch nicht ausreichendes Ansprechen auf die PipTaz-Therapie angesehen wurden.

Etwa 50% der Patienten erhielten eine Komedikation, die über gleiche Transportmechanismen wie PipTaz renal ausgeschieden werden. Sörgel und Kinzig beschrieben 1994 in ihrer zusammenfassenden Arbeit, dass sich die Ausscheidungsrate von Piperacillin und Tazobactam verändert, wenn es zusammen mit anderen Pharmaka verabreicht wird. So wurden um 25% bzw.

21% reduzierte renale Eliminationsraten für Tazobactam bzw. Piperacillin gefunden, wenn eine Stunde vor der PipTaz-Kurzinfusion eine Einzeldosis Probenecid verabreicht wurden. Dies wird auf eine Beeinträchtigung der renal-tubulären Sekretion von PipTaz über den Transporter für organische Säuren zurückgeführt. Weitere Pharmaka, die ebenfalls renal-tubulär eliminiert werden, sind z.B. Salicylate (z.B. Acetylsalicylsäure), Sulfonamide (z.B. Schleifen- und Thiaziddiuretika), NSAR, Allopurinol und Methotrexat. Des Weiteren kann Harnsäure als körpereigene Substanz die renal-tubuläre Exkretion von PipTaz beeinflussen (Karow und Lang-Roth 2016, Graefe et al. 2011). In unserer Untersuchung konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der Administration einer kompetitiven Komedikation und einer Veränderung der PPK gezeigt werden. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die Gruppengrößen der Patienten, die ein bestimmtes Medikament erhielten, zu klein waren, um einen Effekt nachzuweisen. Auch die Dosis des kompetitiven Medikaments spielt wahrscheinlich eine Rolle. Inwiefern bei therapeutischen Konzentrationen eine relevante Interaktion bei der Ausscheidung der Medikamente vorliegt, ist unklar. Je kleiner jedoch der zu beobachtende Effekt ist, desto unwahrscheinlicher ist es, diesen mit einer geringen Gruppengröße zu finden. Des Weiteren wäre für die Beobachtung eines solchen Effekts ein Schema nötig, welches z.B. die Reihenfolge der Administration festlegt. In der Arbeit von Sörgel und Kinzig konnte bei der Koadministration von Tobramycin oder Vancomycin beobachtet werden, dass die gegenseitige Beeinflussung mit PipTaz nicht immer in die gleiche Richtung verlief. Möglicherweise ist hierbei auch entscheidend, welche Substanz als erstes verabreicht wurde. Nach einer Vancomycin-Infusion war die Piperacillin-Clearance um 7% vermindert, während die Ausscheidung von Tazobactam nicht beeinflusst wurde. Die Verabreichung von Tobramycin nach PipTaz-Applikation führte zu einer verminderten Tobramycin-Clearance, während die Exkretion von PipTaz unverändert blieb. Sowohl Vancomycin als auch Tobramycin werden aufgrund ihrer niedrigen Plasmaproteinbindung über die glomeruläre Filtration eliminiert. Die Änderungen in der Exkretion von PipTaz in diesen Studien waren zwar statistisch signifikant, allerdings waren die Unterschiede nicht groß genug, um eine Änderung im Dosierungsschema von PipTaz zu rechtfertigen (Sörgel und Kinzig 1994).

## 6.2. Pharmakokinetik der intravenösen PipTaz-Bolusapplikation

Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Messung zeigen, dass Patienten mit hämatologischen bzw. onkologischen Grunderkrankungen eine veränderte Pharmakokinetik von PipTaz gegenüber gesunden Probanden aufweisen. Bei unserem Patientenkollektiv ließ sich die Pharmakokinetik anhand der gemessenen Werte als annähernd biexponentiell im Sinne eines Zwei-Kompartiment-Modells mit Eliminationskinetik erster Ordnung beschreiben (Abbildung 9). Dies ist auf eine schnelle Umverteilung des Piperacillins aus dem zentralen intravasalen Kompartiment (erstes Kompartiment) in die peripheren Gewebe (zweites Kompartiment) zurückzuführen. Die Umverteilung führt zu einem raschen Konzentrationsabfall im Blut mit hoher Eliminationskonstante. Der folgende langsamere Abfall der PPK wird durch die renale und biliäre Elimination von PipTaz aus dem Körper hervorgerufen. Diese verläuft in einer Eliminationskinetik erster Ordnung, also bei hohen Konzentrationen im Blut schneller als bei niedrigen Konzentrationen.

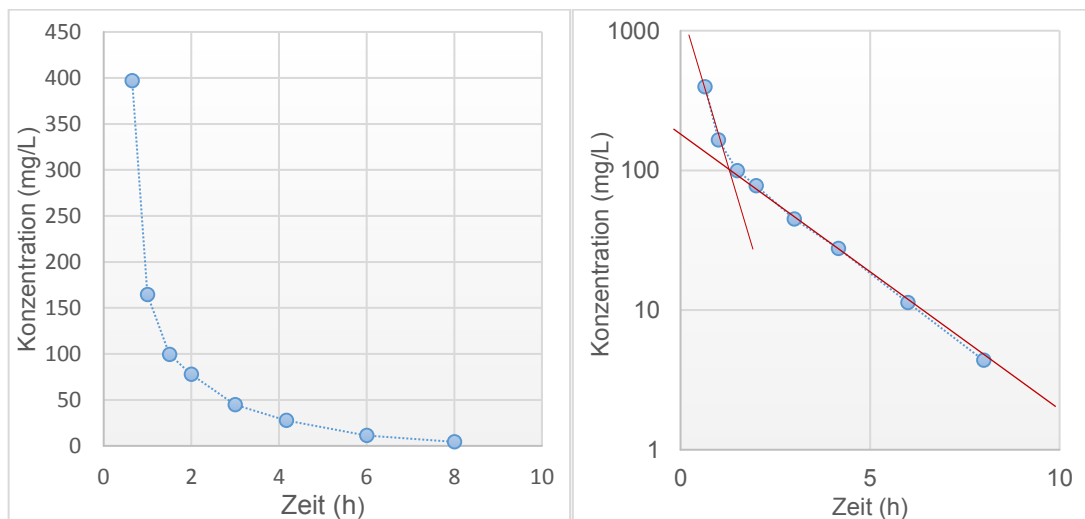


Abbildung 9: modifizierte Ausgabe des Microsoft Excel Add-Ins PK-Solver zur pharmakokinetischen Nonkompartiment-Analyse; linker Bildteil: Verlauf der Piperacillin-Plasmakonzentration in Abhängigkeit der Zeit bei einem Patienten; rechter Bildteil: halblogarithmische Darstellung der Piperacillin-Plasmakonzentration über die Zeit mit Ausgleichsgeraden zur Demonstration des biexponentiellen Konzentrationsabfalls.

Dies scheint mit den Beobachtungen anderer Studiengruppen übereinzustimmen (Udy et al. 2015b, Roberts et al. 2010). In der Literatur wird allerdings auch beschrieben, dass die renale und nonrenale Elimination von PipTaz sättigbare Komponenten enthalten könnte, die abhängig von der Dauer der PipTaz-Therapie und der aktuellen Piperacillin-Dosis sind (Bulitta et al. 2010). Somit ist die lineare Elimination erster Ordnung möglicherweise nicht die optimale Grundlage für die Erstellung eines pharmakokinetischen Modells. Anhand der gemessenen PPK und ihrer Verläufe zeigte sich bei unserer Untersuchung kein Hinweis auf sättigbare Eliminationsmechanismen. Allerdings war die Unterscheidung des Anteils der renalen und non-renalen Elimination in dieser Arbeit nicht möglich, da Messungen zum Ausscheidungsanteil des Piperacillins im Urin nicht stattfanden.

In Tabelle 15 sind die pharmakokinetischen Daten unserer Studienpatienten im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien dargestellt.

Tabelle 15: Vergleich der Pharmakokinetik von Piperacillin in verschiedenen Patientenkollektiven

	Vorliegende Studie	Sörgel und Kinzig 1994	Klepser et al. 1997	Occhipinti et al. 1997	Kim et al. 2002	Bulitta et al. 2010	Roberts et al. 2010	Sime et al. 2014
<b>Kollektiv</b>	(hämato-) onkologisch erkrankte Patienten mit/ohne Neutropenie	Gesunde Probanden	Gesunde Probanden	Gesunde Probanden	Gesunde Probanden	Gesunde Probanden	Sepsis-patienten auf Intensivstation	Patienten mit febriler Neutropenie und hämato-logischer Erkrankung
<b>Patienten-zahl</b>	6	6	12	12	12	4	16	12
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1,37 [1,27-1,77]	1,14 <sup>□</sup>	0,93 ± 0,06	0,75 ± 0,1	0,72 ± 0,1	1,04 [0,69-2,23]	-	1,1 [1,0-1,2]
<b>C<sub>max</sub> (mg/L)</b>	164,5 [141,3-196,4]	277 <sup>□</sup>	242,5 ± 22,1	264,4 ± 50,54	332,9 ± 67,9	465 [279-775]	266,6 [208,2-292,3]	127,6 [96,3-151,8]
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (mg/L*h)</b>	337,7 [280,6-970,9]	278 <sup>□</sup>	292,4 ± 32,3	-	405,3 ± 77,2	-	-	215,4 [148,8-291,9]
<b>MRT (h)</b>	1,51 [1,2-1,7]	-	-	-	-	-	-	1,5 [1,4-1,6]
<b>Vd (L)</b>	26,2 [20,9-27,4]	12,3 <sup>□</sup>	-	12 ± 1,66 <sup>*</sup>	11,9* ± 1,6 <sup>*</sup>	12,2 [9,47-16,9]	25 <sup>□</sup>	30,7 [23,3-35,7]
<b>Cl (L/h)</b>	12,2 [5,1-14,3]	14,5 <sup>□</sup>	13,8 ± 1,5	-	10,2 ± 35,3	11,9 [9,87-14,4]	17,2 [14,4-20,6] <sup>°</sup>	18,5 [13,7-26,9]

$t_{1/2}$ = Halbwertszeit,  $c_{max}$ = maximale Piperacillin-Plasmakonzentration,  $AUC_{0-∞}$ = area under the curve von Null bis Unendlich, MRT= mean residence time, Vd= Verteilungsvolumen, Cl= Clearance; gerade Schrift: Medianwerte [IQR], kursive Schrift: Mittelwerte +/- Standardabweichung, \* = die Angabe des Wertes erfolgte in L/kg und wurde entsprechend des medianen Gewichts unseres Studienkollektives errechnet, ° 95%-Konfidenzintervall, □ = Standardabweichung nicht angegeben

Die Eliminationshalbwertszeit war mit 1,37 Stunden im Median bei den hier untersuchten Patienten länger als bei gesunden Individuen, aber auch länger als in der Studie von Sime et al. bei Patienten eines ähnlichen Kollektivs mit febriler Neutropenie. Gleichzeitig zeigte sich das mediane Verteilungsvolumen unserer Patienten mit 26,2L im Vergleich zu den Daten gesunder Patienten deutlich erhöht. PipTaz verteilt sich hauptsächlich in den interstitiellen Raum (Sorgel und Kinzig 1994). Dieser hat ein ungefähres Volumen von 11-13L oder 15% des Körpergewichts. Hinzu kommt das Volumen des Intravasalraums, der circa 3-3,5L Wasser enthält oder 4% des Körpergewichts (Graefe et al. 2011). Somit ergibt sich für eine 70kg schwere Person ein ungefähres Verteilungsvolumen von 13,3L. Dies liegt im Bereich der für gesunde Probanden gefundenen Werte. Ein Vergleich mit Studien, die kritisch kranke Patienten untersuchten, zeigte sich, dass diese Patienten ähnlich hohe Verteilungsvolumina aufwiesen wie die Patienten der hier vorliegenden Untersuchung. So fanden Sime et al. bei der Untersuchung von zwölf Patienten mit febriler Neutropenie und hämatologischer Grunderkrankung ein medianes Verteilungsvolumen von 30,7L (IQR 23,3 - 35,7L). Roberts et al. zeigten bei einer Gruppe von 16 Patienten mit Sepsis ein totales Verteilungsvolumen von 25,0L. Auch Hites et al. konnten in ihrer Studie an adipösen (BMI >30kg/m<sup>2</sup>) und nicht adipösen (BMI <25kg/m<sup>2</sup>) Patienten mit Sepsis ein erhöhtes Verteilungsvolumen von 21,3L für nicht-adipöse und 27,9L für adipöse Patienten zeigen. Das Vorhandensein von Fieber und/oder einer Infektion scheint zu einer Erhöhung des Verteilungsvolumens zu führen. Dies könnte die Entstehung einer niedrigeren PPK begünstigen. Eine denkbare Ursache, die zu einer Erhöhung des Verteilungsvolumens für PipTaz führt, könnte die erhöhte Gefäßpermeabilität im Sinne eines kapillaren Lecks sein, wie es beim septischen Schock beschrieben ist (McConnell und Coopersmith 2016). Auch die Tumorerkrankung an sich führt bei soliden Tumoren über viele Mediatoren zur Bildung von neuen Gefäßen mit defekter Gefäßarchitektur und erhöhter Permeabilität (Maeda 2012). Dass dieser Mechanismus allerdings allein zu einer so deutlichen Erhöhung des virtuellen Verteilungsvolumens für PipTaz führen kann, erscheint eher unwahrscheinlich.

Die Clearance von Piperacillin zeigte mit 12,2L/h in unserem Patientenkollektiv keinen relevanten Unterschied im Vergleich zu Studienergebnissen mit gesunden Patienten (Bulitta et al. 2010, Sorgel und Kinzig 1994, Kim et al. 2002, Occhipinti et al. 1997, Klepser et al. 1997). Sime et al., die ebenfalls eine Studie mit onkologischen Patienten durchführten, konnten hier eine erhöhte Clearance feststellen. Allerdings litten alle Patienten dieser Studiengruppe an einer febrilen Neutropenie. In unserem Patientenkollektiv wiesen 19% der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt des ersten Messtages eine Neutropenie auf. Aus diesem Grund ist es möglich, dass die Patienten von Sime et al. potentiell in einem schlechteren Gesundheitszustand mit schwererer Infektion waren als die Patienten unserer Studie. Dies könnte mit einer gesteigerten renalen Clearance einhergehen. Der Effekt der gesteigerten renalen Clearance (augmented renal clearance, ARC) wie er auch bei Sime et al. beschrieben wird, ist ein in der Literatur vielfach für Patienten auf Intensivstationen beobachtetes Phänomen, welches unter anderem mit einer erhöhten GFR ( $>130\text{ml/min}$ ) assoziiert ist. Fieber und die systemische Immunantwort (SIRS) führen über die ausgeschütteten Entzündungsmediatoren zu einem erhöhten Herzzeitvolumen (HZV) und einer Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes. Auch die Infusion größerer Flüssigkeitsmengen und die Therapie mit vasoaktiven Medikamenten im intensiv-medizinischen Bereich führen zu einer Steigerung des HZV. In der Folge kommt es zu einer erhöhten renalen Perfusion und damit vor allem zu einem Anstieg der GFR. Neben den oben genannten Mechanismen scheint bei Patienten mit SIRS/Sepsis zusätzlich eine verstärkte renal-tubuläre Sekretion von Anionen wie z.B.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika wie Piperacillin eine Rolle zu spielen. Beides, die erhöhte GFR und die verstärkte tubuläre Sekretion des Antibiotikums, begünstigen die Entstehung niedriger PPK (Udy et al. 2014, Sime et al. 2015a). Um wieder Bezug auf die in unserer Patientenkohorte gemessene Piperacillin-Clearance zu nehmen, ist festzustellen, dass die untersuchten Patienten möglicherweise nicht unter einem sehr stark fortgeschrittenen Infekt litten und daher die obigen Mechanismen bei SIRS nicht in dieser Form stattfanden.

Unsere Patienten zeigten zum ersten Messzeitpunkt nach der intravenösen Bolusapplikation von PipTaz maximale Plasmakonzentrationen von



164,5mg/L im Median (IQR: 141,25 – 196,38mg/L). Somit weisen die hier untersuchten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine im Median deutlich niedrigere maximale PPK auf (Tabelle 15). Bezogen auf eine ähnlich erkrankte Patientengruppe mit Fieber in Neutropenie fallen ebenfalls niedrige PPK auf. Eine Ursache für die niedrigeren PPK bei Patienten mit schwerer onkologischer bzw. infektiologischer Grunderkrankung könnte das festgestellte erhöhte Verteilungsvolumen für PipTaz sein. Des Weiteren scheint es ebenfalls plausibel, dass eine erhöhte (renale) Ausscheidung von PipTaz schon initial zu niedrigeren maximalen Plasmaspiegeln führt. Dieses Phänomen der ARC konnte jedoch bei unseren Patienten nicht nachgewiesen werden, da die errechnete Piperacillin-Clearance verglichen mit Gesunden nicht erhöht war und auch die GFR in keinem Fall die definierte Marke von  $GFR > 130 \text{ mL/min}$  erreichte. Bei Sime et al. ist ein solcher Zusammenhang möglich, da diese Patienten auch eine erhöhte Piperacillin-Clearance aufwiesen.

Verglichen mit Sepsis-Patienten aus der Studie von Roberts et al. fällt unser Studienkollektiv ebenfalls durch niedrigere maximale PPK auf. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass ein Bias zu höheren maximalen PPK bei den septischen Patienten vorliegt, da Roberts et al. besonders zu Beginn der Messreihe Blutproben im Abstand weniger Minuten entnahmen, während in unserer Messreihe die erste Blutentnahme 30 Minuten nach Beginn der PipTaz-Kurzinfusion erfolgte. Es ist naheliegend, dass kurz nach Ende der Bolusinfusion die Piperacillin-Konzentrationen am höchsten sind. Daher ist es möglich, dass der Moment der absolut maximalen Plasmakonzentration sowohl in der von uns durchgeführten Untersuchung als auch bei Sime et al. nicht erfasst wurden, da erst circa 15 Minuten nach Ende der Infusion mit der Messung begonnen wurde.

Die errechnete  $AUC_{0-\infty}$  unserer pharmakokinetischen Messung zeigte sich im Vergleich mit den Messungen von Sime et al. an neutropenen Patienten erhöht. Dies hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zunächst handelte es sich bei den meisten unserer Patienten um Patienten im Piperacillin-*steady-state*. Sime et al. führten ihre pharmakokinetische Messung jedoch nach der ersten PipTaz-Dosis durch, sodass in Anbetracht der fehlenden „Basiskonzentration“ im Verteilungsraum und der schnelleren Umverteilung ein rascherer Abfall der

PPK auf niedrigere Talkonzentrationen denkbar ist. Wie in Abschnitt 2.2 bereits dargestellt, ist dieser Effekt jedoch als eher gering zu betrachten. Die Patienten von Sime et al. weisen jedoch im Vergleich zu unseren Patienten ein höheres Verteilungsvolumen auf und auch die Piperacillin-Clearance war erhöht, was ebenfalls zu einer schnelleren Elimination aus dem zentralen Kompartiment und damit zu einer kleineren  $AUC_{0-\infty}$  führt, sodass der gefundene Unterschied nachvollziehbar erscheint. Insgesamt zeigt sich innerhalb unserer Untersuchung und auch im Vergleich der Studien untereinander eine große Streuung der Werte für die  $AUC_{0-\infty}$ , sodass valide Aussagen zu Gemeinsamkeiten oder Unterschieden schwierig zu treffen sind.

Der klinische Infektionsverlauf der Patienten wurde für die Patientengruppe, die sich der pharmakokinetischen Messung unterzogen, einzeln ausgewertet. Dies ist in Tabelle 5 abgebildet. Bei zwei Patienten fand eine Eskalation der antibiotischen Therapie statt, was auf ein unzureichendes klinisches Ansprechen hindeutet. Hierbei handelt es sich um Patient A und B, die beide schon nach weniger als zwei Stunden den gewünschten Konzentrationsbereich  $>64\text{mg/L}$  verließen. Vier Stunden nach der intravenösen Applikation von PipTaz wies Patient A eine PPK  $<8\text{mg/L}$ , Patient B eine PPK  $<20\text{mg/L}$  auf. Möglicherweise sind das unzureichende klinische Ansprechen und die dadurch erforderliche Modifikation der antibakteriellen Therapie auf diese niedrigen PPK zurückzuführen. In beiden Fällen war ein Keimnachweis nicht gelungen, sodass das Zielpathogen und damit die Zielkonzentration nicht abschließend beurteilt werden kann. Daher ist es auch möglich, dass die Infektionserreger nicht sensibel auf die Behandlung mit PipTaz waren oder dass Bakterien nicht die Ursache des Infekts waren.

Bei einem der sechs Patienten (Pat. E) führte die Infektion im weiteren Verlauf zum Tode, obwohl er über das gesamte Dosierungsintervall PPK  $>50\text{mg/L}$  aufwies. Bei der retrospektiven Datenanalyse ergab sich, dass bei dem Patienten mehrere positive Keimnachweise gefunden wurden, darunter auch zwei multiresistente Erregerstämme (VRE, 4-MRGN). Drei von vier gefundenen Pathogenen zeigten eine Resistenz gegenüber PipTaz. Eine mögliche Erklärung für das Auftreten der vergleichsweise hohen Piperacillin-Konzentrationen ist, dass aufgrund der schweren Infektion eine

Beeinträchtigung der Ausscheidungsprozesse im Sinne einer Organdysfunktion vorlag. Unterstützt wird diese Hypothese durch die vergleichsweise niedrige Piperacillin-Clearance im Vergleich zu den anderen Patienten. Ein weiterer Hinweis auf eine Problematik mit der PipTaz-Ausscheidung ist das hohe errechnete Verteilungsvolumen des Patienten. Dies würde eher zu niedrigen PPK führen. Dies ist bei Pat. E jedoch nicht der Fall, was die Vermutung nahelegt, dass die Ausscheidung des Medikaments beeinträchtigt ist. Insgesamt weist die pharmakokinetische Situation des Patienten auf eine schwere systemische, möglicherweise septische Infektion hin. Für die Diagnose einer Sepsis müssen jedoch die Diagnosekriterien beachtet werden, die hier nicht im Einzelnen beurteilt wurden bzw. aufgrund der retrospektiven Datenanalyse nicht beurteilt werden konnten (Singer et al. 2016).

Statistische Zusammenhänge der gemessenen PPK oder AUC mit verschiedenen Patienten-Parametern wie z.B. der Nierenfunktion oder dem Alter zeigten sich nicht. Dies ist am ehesten auf die geringe Größe dieser Studien-Subpopulation zurückzuführen.

Aus der vorangegangenen Analyse lässt sich erkennen, dass das Zusammenspiel zwischen Infektionserreger (Sensibilität), der Immunantwort des Patienten (SIRS/Sepsis) und den aktuellen physiologischen Gegebenheiten des Patienten (exkretorische Funktion von Niere und Leber, Verteilungsvolumen, Komedikation) komplex ist. Für eine genaue Kenntnis der Höhe der PPK müsste ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) erfolgen. Literaturdaten von septischen Patienten und Patienten auf Intensivstationen weisen auf das Problem der ARC hin. Diese Patienten weisen häufig zu niedrige PPK auf. Der Fall von Patient E demonstriert jedoch eindrucksvoll, dass bei schwerer Erkrankung auch das genau gegenteilige Problem vorliegen kann. Mit den klassischen Laborparametern lässt sich diese Diversität der PPK wahrscheinlich nicht schnell und sicher genug erfassen, was nachteilig für die Patienten sein kann.

### **6.3. Messergebnisse der Bestimmung der Piperacillin-Plasmakonzentration vor und vier Stunden nach intravenöser Verabreichung**

Die in 5.3 dargestellten Messergebnisse zeigen, dass das untersuchte Patientenkollektiv sehr heterogene PPK aufwies. Dies ist sowohl grafisch im Boxplot-Diagramm (Abbildung 6), als auch an den großen Unterschieden zwischen Median und Mittelwert und an der Breite des 95%-Konfidenzintervalls des Mittelwerts zu erkennen (Tabelle 8).

Auffällig ist, dass die medianen PPK des zweiten Messtages niedriger erscheinen als die gemessenen Spiegel des ersten Messtages. Ein Mann-Whitney-U-Test zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten zu den beiden Messtagen ergab keinen signifikanten Unterschied der PPK (Talkonzentration:  $p=0,94$ ; Intervallmitte:  $p=0,086$ ). Um eine statistische Verzerrung zu vermeiden wurden hierbei nur vollständige Datensätze verwendet.

Drei Patienten mit einer Dosismodifikation vom PipTaz wurden unter der Voraussetzung in die Analyse mit einbezogen, dass die behandelnden Ärzte die Dosisanpassung aus entsprechender Indikation veranlassten und die Dosismodifikation somit dem Erreichen einer adäquaten Piperacillinkonzentration eher zuträglich war (Fachinformation Tazobac 2013). Dabei wiesen alle drei Patienten im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv eher hohe bis sehr hohe PPK auf (12 - 104mg/L für die Talkonzentration bzw. 85 - 189mg/L nach der Hälfte des Dosierungsintervalls), sodass möglicherweise auch (noch) niedrigere PipTaz-Dosen zu adäquaten PPK geführt hätten. In unserer Studie wurden Nebenwirkungen der PipTaz-Therapie nicht erfasst. Möglich ist jedoch, dass erhöhte PPK zu vermehrten Nebenwirkungen führen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring würde auch solche erhöhten PPK aufdecken und eine weitere Dosismodifikation zur optimalen Einstellung ermöglichen.

Ca. 60% der Patienten erreichten am ersten Messtag, der zumeist der 3. Tag der antibiotischen Therapie mit PipTaz war, nicht den angestrebten Zielwert von  $>64\text{mg/L}$  nach der Hälfte des Dosierungsintervalls. Am zweiten Messtag

war diese Quote noch höher, da die PPK tendenziell niedriger waren. Hier konnte die Plasmakonzentration vier Stunden nach der Applikation von mehr als 75% der Patienten nicht aufrechterhalten werden. Auch die einfache MHK für *Pseudomonas aeruginosa* (16mg/L) nach 50% des Dosierungsintervalls konnte von 22% bzw. 27% unserer Patienten nicht erreicht werden. Dieses Ergebnis zeigt die gleiche Tendenz wie Ergebnisse anderer Studien mit kritisch kranken Patienten (Boselli et al. 2004, Akers et al. 2014). Je nach betrachteter Studie wurden entweder die gemessenen PPK selbst oder die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines gewissen Zielspiegels (probability of target attainment= PTA) zur Auswertung benutzt. Roberts et al. zeigten für Intensiv-Patienten, dass die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Konzentration von 64mg/L nach 50% des Dosierungsintervalls nur bei circa 15% lag. Auch für die einfache MHK für *Pseudomonas aeruginosa* (=16mg/L) wurde nur eine PTA von 25% gefunden. Somit führte in dieser Studie die Medikation mit PipTaz 4,5g alle acht Stunden meist zu insuffizienten Plasmakonzentrationen (Roberts et al. 2010). Sime et al. fanden bei Patienten mit febriler Neutropenie ebenfalls häufig PPK kleiner als 16mg/L nach 50% des Dosierungsintervalls und Konzentrationen im einstelligen Bereich nach acht Stunden (Sime et al. 2014). De Waele et al. zeigten wiederum bei Intensiv-Patienten, dass bei ca. 72% der Teilnehmer die einfache MHK über das gesamte Dosierungsintervall aufrechterhalten wurde bzw. die vierfache MHK bei 21% der Teilnehmer (De Waele et al. 2014b). Diese Werte sind deutlich höher als in unserer Arbeit: Hier zeigte sich, dass Patienten mit maligner Grunderkrankung nur zu 28% (erster Messtag) bzw. 19% (zweiter Messtag) die einfache MHK über den gesamten Dosierungszeitraum aufrechterhalten konnten. Dementsprechend lagen die Raten für das Erreichen der vierfachen MHK über das gesamte Dosierungsintervall mit 8% bzw. 5% noch niedriger.

Die dargelegten Daten zeigen, dass in den unterschiedlichen Patientenkollektiven eine Unterdosierung mit PipTaz insgesamt häufig war. De Waele et al. konnten außerdem zeigen, dass ein TDM mit anschließender Dosisanpassung diese Situation verbesserte, wobei auch hier kein Unterschied im klinischen Verlauf festgestellt werden konnte.

Eine weitere in verschiedenen Studien untersuchte Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen der Ziel-PPK zu erhöhen, besteht in der verlängerten Infusionsdauer bzw. PipTaz-Dauerinfusion. Bao et al. zeigten 2016 an chinesischen Patienten mit nosokomial erworbener Pneumonie, geringer Krankheitsschwere und guter Nierenfunktion, dass eine verlängerte PipTaz-Infusion (extended infusion = EI) von 4,5g über drei Stunden alle sechs Stunden mit einem längeren Überschreiten der Ziel-PPK einherging: So fanden sich beim EI-Modell in 93,04% der Zeit PPK oberhalb 16mg/L, wohingegen bei der intermittierenden Dosierung (ID) alle 6h nur für 42,15% des Dosierungsintervalls eine PPK oberhalb der einfachen MHK für *Pseudomonas aeruginosa* erreicht wurde (Bao et al. 2016). Ein Unterschied im klinischen Verlauf oder der Komplikationsrate konnte wie auch in unserer Untersuchung nicht festgestellt werden (ebd.). Das bessere Erreichen der Ziel-PPK über einen ausreichend langen Zeitraum durch die EI zeigte sich auch in einer prospektiven Studie von De Waele et al. Sie verglichen die Pharmakokinetik der EI mit dem ID bei kritisch kranken Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung. In dieser Studie erreichten 96% (EI; IQR 71 - 100%) vs. 77% (ID, IQR 41 - 93%) für mindestens 50% des Dosierungsintervalls eine PPK oberhalb 16mg/L (De Waele et al. 2014a). Neben der EI besteht zudem die Option, PipTaz kontinuierlich zu applizieren (continuous infusion = CI). Hier konnte durch Pea et al. bei AML-Patienten mit febriler Neutropenie gezeigt werden, dass eine kontinuierliche Infusion von Ceftazidim nach einer Aufsättigungsdosis ab dem zweiten Behandlungstag im Mittel stabil zu Plasmakonzentrationen im Bereich der vier- bis fünffachen MHK für *Pseudomonas aeruginosa* führte. Allerdings wurde auch in dieser Studie eine hohe Variabilität der gemessenen Spiegel festgestellt (Pea et al. 2005). Roberts et al. fanden bei einer Studie an septischen Patienten mit guter Nierenfunktion, dass die kontinuierliche Applikation von PipTaz zu einer höheren Wahrscheinlichkeit führte, die Zielkonzentration zu erreichen (PTA). Die Zielkonzentration war in der Studie als PPK über der einfachen MHK für mehr als 50% des Dosierungsintervalls festgelegt. Die Untersuchung wurde für verschieden hohe MHK mit verschiedenen Dosierungsschemata durchgeführt. Die positiven Effekte der kontinuierlichen PipTaz-Infusion waren besonders bis zu einer MHK von 8mg/L deutlich (100% PTA). Für eine MHK

von 16mg/L, wie sie für *Pseudomonas aeruginosa* zu Grunde gelegt wird, fand sich für die kontinuierliche Infusion von 12g bzw. 16g Piperacillin pro 24h jedoch nur noch eine PTA von circa 30% bzw. 40%. Die verlängerte Infusion (EI) von Piperacillin schien für besonders für hohe MHK-Werte die beste PTA zu erreichen. Hier lag bei der verlängerten Infusion von 16g Piperacillin (4g alle 6h) eine PTA von ca. 60% versus 30-40% bei der kontinuierlichen Infusion von 16g/d oder der Bolusapplikation von insgesamt 16g Piperacillin am Tag vor (Roberts et al. 2010). Rafati et al. konnten außerdem bei Patienten mit Sepsis zeigen, dass ein kontinuierliches Infusionsmodell mit anfänglicher Aufsättigungsdosis zu einer signifikant schnelleren Erholung des Patienten von Krankheitssymptomen in den ersten vier Therapietagen führte. Dies zeigte sich in einer schnelleren Reduktion des APACHE II Scores um  $5,2 \pm 2,6$  Einheiten in der CI-Gruppe vs.  $2,8 \pm 4,3$  Einheiten in der ID-Gruppe ( $p=0,04$ ). Bei der Anzahl der Fiebertage, der Zeit bis zur Normalisierung des weißen Blutbildes oder der Anzahl der infektionsbedingten Todesfälle konnte jedoch kein direkter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Therapiedauer schien ebenfalls gleich zu sein ( $5,3 \pm 2,8$  Tage (CI) vs.  $5,7 \pm 2,1$  Tage (ID),  $p=0,66$ ). Insgesamt war auch das pharmakokinetische Profil der CI mit einer signifikant längeren Zeit der PPK oberhalb 16mg/L bzw. 32mg/L günstiger als das Profil der ID (Rafati et al. 2006).

Anhand der Studienlage muss davon ausgegangen werden, dass verlängerte oder kontinuierliche PipTaz-Infusionsprotokolle dazu führen, dass die Patienten länger suffiziente PPK aufweisen. Daher stellt sich die Frage, ob ein Wechsel von der intermittierenden Dosierung zu den obigen Applikationsformen durchgeführt werden sollte. Hierzu muss angemerkt werden, dass Patienten mit maligner Grunderkrankung in ihrem stationären Aufenthalt häufig ohnehin schon viele Infusionen erhalten. Eine (weitere) verlängerte oder Dauerinfusion erfordert das Vorhandensein eines entsprechenden mehrlumigen Venenkatheters und führt unter Umständen zu einer weiteren Mobilitätseinschränkung des Patienten. Dies kann neue Komplikationen wie die Entstehung von Thrombosen oder Pneumonien fördern. Aus diesem Grund ist es für onkologische Patienten durchaus erstrebenswert, zunächst das intermittierende Dosierungsschema für PipTaz zu optimieren, um die Patienten von Dauerinfusionen zu entlasten. Dies

könnte durch TDM und entsprechende Dosismodifikationen geschehen. Um ein TDM leichter und schneller durchführen zu können und es damit für den klinischen Alltag besser nutzbar zu machen, befinden sich aktuell z.B. Mikrofluidchips in der Entwicklung, mit denen am Patientenbett innerhalb einer Stunde zuverlässige Ergebnisse für die aktuelle PPK gemessen werden sollen (Bruch et al. 2017). Sollten die Maßnahmen jedoch weiterhin nicht zu ausreichenden PPK führen, sollte eine verlängerte oder kontinuierliche PipTaz-Applikation in Betracht gezogen werden. Ein TDM wäre jedoch auch dann weiterhin sinnvoll, um das Risiko einer kontinuierlichen Unterdosierung von PipTaz mit möglicher Resistenzentwicklung des Keims zu minimieren.

Ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der onkologischen Grunderkrankung und der gemessenen PPK konnte durch unsere Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Diese war jedoch nicht primär dafür angelegt, solche Unterschiede aufzudecken. Daher wären weitere Studien mit höheren Teilnehmerzahlen und ähnlich großen Subgruppen nötig, um tatsächliche Unterschiede aufzudecken. In der Tendenz zeigten in unserer Arbeit Patienten mit soliden Tumoren höhere mediane PPK, allerdings auch mit deutlich breiterem Interquartilabstand als die anderen Patientengruppen. Dies demonstriert die hohe interindividuelle Variabilität der PPK.

Der Allgemeinzustand des Patienten (ECOG-Performance-Status) war in unserem Patientenkollektiv mit nur teilweise signifikanten Unterschieden in der PPK behaftet. Besonders für die PPK nach der Hälfte des Dosierungsintervalls zeigte die Post-Hoc-Analyse, dass tatsächliche Unterschiede in den PPK der untersuchten Patienten nicht zwischen benachbarten ECOG-Klassen, sondern zwischen weiter auseinanderliegenden ECOG-Stufen bestanden (z.B. ECOG 0 vs. 3). Ursächlich hierfür ist am ehesten die große Streuung der gemessenen PPK. Ein Trend hin zu höheren PPK bei Patienten mit höherem ECOG-Performance-Status war dennoch zu erkennen und ist durch weitere Studien zu belegen. Der beobachtete Effekt des ECOG-Performance-Status muss über andere Parameter wie z.B. die Qualität der Ausscheidungsmechanismen für PipTaz moderiert werden. Die Leberfunktion stand jedoch in keinem erkennbaren Zusammenhang zum ECOG-Status. Eine Analyse der Unterschiede der GFR über die verschiedenen ECOG-Klassen zeigte keinen



signifikanten Unterschied. Trotzdem ist es möglich, dass Patienten in besserem Allgemeinzustand eine verbesserte renale Clearance (ARC) von PipTaz aufweisen. Diese muss sich nicht zwingend in der Erhöhung der GFR ausdrücken, sondern kann auch über eine verstärkte tubuläre Sekretion von Piperacillin zustande kommen (Udy et al. 2014). In der Vergangenheit wurden schon einige Studien zur ARC durchgeführt. Diese Studien beschäftigten sich mit Patienten auf Intensivstationen. Als Risikofaktoren für die ARC wird in diesen Studien vor allem das Alter unter 50 Jahren angegeben. Des Weiteren sind das Vorliegen eines Traumas und ein SOFA-Score von vier oder weniger Risikofaktoren für das Vorliegen von ARC (Akers et al. 2014). In unserem Patientenkollektiv gab es zwischen den verschiedenen ECOG-Klassen signifikante Unterschiede in der Altersstruktur der Patienten (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,003$ ). In der Post-Hoc-Analyse zeigen sich die Altersunterschiede meist statistisch signifikant zwischen weiter auseinanderliegenden ECOG-Klassen. Tendenziell waren die Patienten jedoch umso älter, je höher der ECOG-Status angegeben wurde. Allerdings waren insgesamt nur 15,4% der Patienten unter 50 Jahre alt. Diese Patienten hatten zumeist ECOG-Status 1 (IQR 0 - 2). Man kann hieraus den Schluss ziehen, dass zumindest in unserem Patientenkollektiv Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand insgesamt jünger waren, aber selten unter 50 Jahre. Ein körperliches Trauma, welches in der Arbeit von Akers et al. als Risikofaktor für ARC genannt wird, lag bei den Patienten nicht vor. Der SOFA Score wurde nicht erhoben. Mit Ausnahme des fehlenden SOFA-Scores ist das Risiko für eine ARC nach den bisherigen Kriterien also bei den meisten Patienten nicht sehr hoch. Die Faktoren aus dem intensivmedizinischen Bereich lassen sich bei den hämatologischen und onkologischen Patienten jedoch nicht gut zur Risikoabschätzung anwenden. Daher ist im Kontext unserer Studie vor allem die niedrige gemessene PPK ein Hinweis auf das Vorliegen einer ARC. Zusammenfassend ist festzustellen, dass kein eindeutiger Mechanismus identifiziert werden kann, der in der verschiedenen ECOG-Klassen die unterschiedliche Höhe der PPK eindeutig verursacht. Es liegt ein multifaktorielles Geschehen vor, in dem am ehesten trotz teilweise fehlender Signifikanz die Nieren- und Leberfunktion, das Alter und auch das aktuelle Ausmaß der Infektionserkrankung eine Rolle spielen (Sime et al. 2015a, Udy et al. 2015a, Akers et al. 2014).

#### **6.4. Einfluss der Piperacillin-Plasmakonzentration auf den klinischen Verlauf**

Zwischen der Dauer der antibiotischen Therapie mit PipTaz und den verschiedenen gemessenen PPK gab es keinen erkennbaren Zusammenhang. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die vorliegende PPK oftmals für die Behandlung der aktuellen Infektion ausreichend war, auch wenn sie nicht die Konzentration erreichte, die in dieser Arbeit als ausreichend festgelegt wurde. So kann ein Patient mit niedriger PPK und Infektion mit einem Bakterium mit kleiner MHK ein ebenso gutes klinisches Ansprechen auf die Behandlung mit PipTaz haben wie ein Patient mit hoher PPK. Als Folge daraus würde sich auch die Dauer der antiinfektiösen Behandlung nicht verändern. Letztendlich ist also der Erfolg der Therapie von dem Zusammenspiel zwischen Infektionsverursacher sowie seiner MHK und der PPK entscheidend. Als Beispiel hierfür sind die in Abschnitt 6.2 beschriebenen Patienten zu sehen. Nur bei einem Missverhältnis sind relevante Unterschiede im Sinne einer Therapieeskalation oder längeren Therapie mit PipTaz zu erwarten.

Auch zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der PPK gab es keinen Zusammenhang. Dies ist aller Wahrscheinlichkeit nach darauf zurückzuführen, dass in unserem Patientenkollektiv viele unterschiedliche (Tumor-) Erkrankungen vorlagen, die alle einer individuellen Therapie bedürfen. Diese Therapie nimmt unterschiedlich viel Zeit in Anspruch. Einige Patienten waren z.B. im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation stationär aufgenommen worden und entwickelten während dieser Zeit einen Infekt, während andere Patienten ausschließlich zur Behandlung des aktuellen Infekts stationär aufgenommen wurden und danach wieder aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Nur im letzteren Fall wäre ein Rückschluss auf den Therapieerfolg gut möglich, da Komplikationen mutmaßlicher Weise zu einem längeren stationären Aufenthalt führen. Da unser Patientenkollektiv auch in Hinsicht auf den Grund des aktuellen Krankenhausaufenthaltes sehr heterogen war, hatten oftmals in erster Linie die Grunderkrankung und deren Therapie Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthaltes. Daher sind verwertbare Rückschlüsse von der Dauer des Krankenhausaufenthaltes auf die

Dauer oder den Erfolg der antibiotischen Therapie in unserem Patientenkollektiv nicht zu treffen.

Zwischen der Anzahl der Fiebertage und der PPK konnte kein Zusammenhang hergestellt werden. Niedrige PPK schienen also nicht mit mehr Fieber und damit schlechterem Therapieansprechen assoziiert zu sein. In unserem Patientenkollektiv war Fieber nach Beginn der PipTaz-Therapie insgesamt selten. 77% der Patienten hatten nach Beginn der PipTaz-Therapie keinen Fiebertag mehr (58,5%) oder einen Fiebertag (18,5%). Eine grafische Darstellung dieser Werte findet sich in Abbildung 10. Dort ist auch zu erkennen, dass sogar der überwiegende Anteil der Patienten ohne weiteren Fiebertag die Ziel-PPK von  $>64\text{mg/L}$  nicht erreichte. Eine Fieberpersistenz hingegen kann mehrere Ursachen haben. Unter anderem kann sie durch eine zu niedrige PPK in Bezug auf den infektiösauslösenden Keim zustande kommen. Hier würde durch TDM die Möglichkeit bestehen, ein Therapieversagen durch eine zu niedrige PipTaz-Dosis zu verhindern und z.B. mit kürzeren Applikationsintervallen zu beheben. Bei nicht identifiziertem Keim ist es außerdem möglich, dass dieser nicht sensibel auf PipTaz ist. Hier wäre eine Umstellung der antibiotischen Therapie nötig. Eine weitere Ursache der Fieberpersistenz kann auch in der hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankung liegen. Diese kann im Rahmen einer B-Symptomatik Fieber verursachen, das aufgrund der nicht vorhandenen Infektion auch nicht auf eine antibiotische Behandlung anspricht. Auch Arzneimittel-induziertes Fieber kann eine Ursache für Antibiotika-resistentes Fieber sein.

Zwischen dem Verfehlen der Ziel-PPK von  $>64\text{mg/L}$  und der Erweiterung der PipTaz-Therapie um ein weiteres Antibiotikum gab es keinen signifikanten Zusammenhang. Es ist prinzipiell denkbar, dass eine niedrige, möglicherweise unzureichende PPK dazu führt, dass aufgrund einer fehlenden Besserung der Infektionssymptomatik ein weiteres Antibiotikum verabreicht wird. In unserem Patientenkollektiv wurde im Verlauf der PipTaz-Therapie fünf Patienten ein zusätzliches Antibiotikum verabreicht. Dabei bekamen zwei Patienten zusätzlich Ciprofloxacin und je ein Patient Teicoplanin, Gentamycin und Metronidazol. Die Erweiterung der PipTaz-Therapie mit diesen Antibiotika kann als Therapieeskalation angesehen werden, da durch das jeweils neue

Antibiotikum Wirksamkeitslücken von PipTaz abgedeckt werden bzw. eine synergistische Wirkung eintritt. (Karow und Lang-Roth 2016).

Aus Tabelle 9 und Tabelle 10 wird deutlich, dass das Verfehlen einer PPK >64mg/L ein häufiges Phänomen bei Patienten war, deren antibakterielle Therapie mit PipTaz zugunsten eines breiter wirksamen Antibiotikums beendet wurde (80% der Patienten am ersten Messtag und 100% der Patienten am zweiten Messtag). Patienten, die hingegen keine Eskalation der antibakteriellen Behandlung benötigten, wiesen allerdings ebenfalls in 55% bzw. 69% der Fälle PPK unterhalb der Zielkonzentration auf. Daher scheint die PPK wenig hinweisend auf den Therapieerfolg zu sein. Nur eine Minderheit der Patienten wies eine suffiziente PPK auf und benötigte dennoch im Verlauf eine Eskalation der antibakteriellen Therapie (5,1% bzw. 0% der Patienten am ersten bzw. zweiten Messtag). Es ist möglich, dass bei einem Anteil der Patienten anstatt einer Erweiterung der antibakteriellen Therapie auch eine Dosiserhöhung von PipTaz zu besseren klinischen Ansprechraten führen könnte. Dies ist abhängig vom Zielpathogen und dessen individueller MHK. TDM könnte ein Therapieversagen aufgrund insuffizienter PPK aufdecken. Allerdings ist auch zu berücksichtigen, dass eine niedrige PPK kein definitiver Beweis für die Ursache des Therapieversagens ist. Möglich ist auch, dass das eigentliche Zielpathogen nicht bekannt ist, da einige Keime sich unter den vorliegenden Laborbedingungen schlecht anzüchten lassen. Selbst wenn bakteriologische Untersuchungen also einen Keimnachweis erbrachten, ist dieser Keim vielleicht nicht in allen Fällen auch der Infektverursacher. Es sollte demnach für jeden Patienten individuell entschieden werden, ob ein identifiziertes Pathogen Verursacher der Infektion sein kann und ob bei Therapieversagen bei niedrigen PPK eher die PPK nach oben korrigiert werden sollte oder ob die PipTaz-Therapie zugunsten eines höherpotenten Antibiotikums beendet werden sollte.

Die Notwendigkeit der Therapieeskalation könnte ebenfalls dazu führen, dass sich der Krankenhausaufenthalt der Patienten verlängert. Dies sollte aus vielerlei Hinsicht vermieden werden. Zum einen erhöht sich das Risiko des Patienten bei einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer an nosokomialen Infektionen zu erkranken (Bosso und al. 2014). Zum anderen ist es auch aus

wirtschaftlicher Sicht nicht erstrebenswert, wenn der Patient aufgrund einer insuffizienten primären antibakteriellen Behandlung länger in stationärer Behandlung bleiben muss bzw. zusätzliche kostenintensive Medikamente zum Einsatz kommen müssen, obwohl das Problem der Unterdosierung initial hätte behandelt werden können (Geffers und Gastmeier 2011). Nicht zuletzt kann eine verlängerte antibiotische Therapie auch mit erhöhten Raten an Antibiotika-assoziierten Komplikationen (z.B. Diarrhoe) einhergehen. In unserem Patientenkollektiv konnten wir beobachten, dass Patienten mit Therapieeskalation im Median länger stationär blieben. Diese Ergebnisse waren jedoch trotz erkennbarem Trend nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,11$ ). Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapieeskalation und dem längeren Krankenhausaufenthalt besteht, ist in unserem Projektdesign nicht hinreichend zu beurteilen, da die Patienten aus verschiedenen Gründen in stationärer Behandlung waren. Um eine valide Aussage zur dieser Thematik machen zu können, wäre eine Fall-Kontrollstudie mit *gematchten* Patienten notwendig. Aus diesem Grund können unsere Daten lediglich Hinweise auf die Auswirkung einer Therapieeskalation auf die Dauer der stationären Behandlung liefern.

In unserem Patientenkollektiv konnte kein Unterschied der PPK bei Patienten mit oder ohne Progression in eine Sepsis bzw. Tod des Patienten festgestellt werden. Auf initial unzureichende PPK bei Patienten mit schwerem Infektionsverlauf gibt es keine Hinweise. Im Median wiesen diese Patienten nach der Hälfte des Dosierungsintervalls eher höhere PPK auf als Patienten ohne Progression des Infekts (80mg/L vs. 45,4mg/L), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ( $p=0,66$ ). Diese Werte sind jedoch nur sehr eingeschränkt beurteilbar, da die oben genannten schweren Infektionsfolgen in unserem Patientenkollektiv nur bei sechs Patienten vorkamen. Zudem gab es bei diesen sechs Patienten sehr große interindividuelle Unterschiede in der PPK, sodass eine große Streuung der Werte vorliegt (Interquartilbereich: 245,75mg/L vs. 69,98mg/L).

## **6.5. Analyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration**

In der Korrelationsanalyse wurde untersucht, welche Parameter einen signifikanten Zusammenhang zu den gemessenen PPK aufweisen. Diese Daten sind in Tabelle 19 dargestellt (S.93). Dabei wurde vor allem für die eGFR, den BMI und das Alter ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Piperacillin erwartet. Es zeigte sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten jedoch eine Inkonsistenz in den Signifikanzen, sodass keiner der Parameter für alle Messzeitpunkte einen signifikanten Zusammenhang aufwies. Die Ursache hierfür ist sehr wahrscheinlich in der Anzahl der an unserer Untersuchung teilnehmenden Patienten zu sehen, die möglicherweise zu gering war, um die erwarteten Zusammenhänge nachzuweisen. Hinweisend darauf ist, dass vorwiegend die Korrelationen des ersten Messtages signifikant sind. Hier lag eine größere Patientenpopulation vor als am zweiten Messtag. Bei einigen der nicht-signifikanten Korrelationen ist ein Trend zu erkennen, der in Richtung des erwarteten Zusammenhangs zeigt und bei einer größeren Patientenpopulation mutmaßlicher Weise signifikant geworden wäre.

Insgesamt fällt bei der Betrachtung der Stärke des Zusammenhangs der verschiedenen Parameter mit der PPK auf, dass die Zusammenhänge je nach betrachtetem Parameter nur mittelstark bis schwach sind. Den stärksten Zusammenhang zur PPK zeigten hier die eGFR des Messtages und der ECOG-Performance-Status (am ersten Messtag). In Abbildung 8 zeigt sich eine große Streuung der gemessenen PPK in Abhängigkeit der eGFR. Zwar ist eine Konzentration von Messergebnissen im Bereich der höheren eGFR und der niedrigen PPK zu erkennen, aber eine nicht zu vernachlässigende Menge von Patienten weicht auch sehr weit von der errechneten Funktionsgerade ab. Mit  $R^2=0,159$  ist auch das Bestimmtheitsmaß der Anpassungsgerade sehr niedrig. Dies bestätigt, dass die Einschätzung der PPK des individuellen Patienten anhand der eGFR nur sehr eingeschränkt funktioniert und keine validen Aussagen über die tatsächlich vorliegende Konzentration erlaubt.

Der BMI-Wert des Patienten wies nach Benjamini-Hochberg-Korrektur zu keinem der Messzeitpunkte einen signifikanten Zusammenhang zur gemessenen PPK auf (Tabelle 19). Auch Studien, die Unterschiede der PPK bei adipösen und nicht-adipösen Patienten untersuchten, fanden nur teilweise signifikante Unterschiede (Hites et al. 2013, Sturm et al. 2014, Jung et al. 2017). So waren in der Studie von Jung et al. zwar die gemessenen PPK der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, es konnte jedoch festgestellt werden, dass nicht-adipöse Patienten länger eine PPK oberhalb der Zielkonzentration aufwiesen als adipöse Patienten (ebd.).

Die Korrelation des ECOG-Performance-Status mit den PPK muss über physiologische bzw. pathophysiologische Parameter des Patienten moderiert werden, da es sich hierbei um ein klinisch erhobenes Scoring-System zur Einschätzung des Allgemeinzustands und Beeinträchtigungsgrades des Patienten handelt. Die Analyse der partiellen Korrelation ergab, dass unter Hinwegnahme des statistischen Einflusses der eGFR und des BMI des Patienten der ECOG-Status keinen signifikanten Zusammenhang mehr zu den gemessenen PPK aufwies. Der BMI des Patienten und die GFR scheinen also wichtige Faktoren zu sein, die sich im Verlauf eines Krankheitsprozesses ändern und zu der primären Korrelation zwischen ECOG-Status und der gemessenen PPK führen.

Das Vorhandensein von kardialen oder renalen Vorerkrankungen zeigte zu manchen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede der PPK bei Patienten mit und ohne die jeweilige Vorerkrankung. Dabei war eine vorhandene Vorerkrankung mit höheren PPK assoziiert. Im Fall der renalen Vorerkrankung lässt sich dies mit einer Beeinträchtigung der Ausscheidung begründen. Bei den kardialen Vorerkrankungen war der arterielle Hypertonus die führende Diagnose. Auch hier wiesen Patienten mit Bluthochdruck höhere PPK auf. Da die Niere über ihre Autoregulationsmechanismen ihren Blutfluss und ihre GFR über einen breiten Blutdruckbereich konstant halten kann, scheint die Ursache nicht primär in einer veränderten Nierendurchblutung zu liegen. Allerdings kann ein langjähriger arterieller Hypertonus zu einer Nephrosklerose führen, die wiederum zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führt. Da Nierenschäden erst ab Überschreitung eines gewissen Ausmaßes zum

Anstieg der Retentionswerte führen (kreatininblinder Bereich), ist die fast normwertige mediane eGFR unserer Patienten von 86,25mL/min kein Beweis dafür, dass kein Nierenschaden im Sinne einer Mikroangiopathie vorliegt (Steffl et al. 2012). Eine Vermittlung des beobachteten statistischen Zusammenhangs von kardialer Vorerkrankung und PPK über eine Alteration der Nierenfunktion wäre demnach möglich. Insgesamt scheint also das Vorhandensein organischer Vorerkrankungen zu höheren PPK beizutragen. Patienten mit wenig oder ohne Vorerkrankungen (häufig jüngere Patienten) sind daher besonders gefährdet, insuffiziente PPK aufzuweisen. Diese These wird unterstützt durch den signifikanten, mittelstarken Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der gemessenen PPK vier Stunden nach PipTaz-Applikation des ersten Messtages. Auch zu anderen Messzeitpunkten zeigt sich trotz fehlender Signifikanz ein starker Trend in Richtung eines Zusammenhangs.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit kompetitiven Medikamenten und den gemessenen PPK zu den vier Beobachtungszeitpunkten zeigte keine signifikanten Zusammenhänge bzw. Unterschiede. Auch zum Infusionsvolumen des jeweiligen Messtages konnte kein statistischer Zusammenhang hergestellt werden. In der untersuchten Studienpopulation kann somit keine Verbindung zwischen einer entsprechenden Komedikation bzw. Infusionstherapie und dem Verfehlen der Ziel-PPK angenommen werden. Möglich ist, dass das gewählte Patientenkollektiv für diese Beobachtungen zu klein war.

Ein Einfluss einer vorherigen, ggf. auch kürzlich stattgehabten Chemotherapie konnte nicht nachgewiesen werden. Auf Chemotherapie-assoziierte Veränderungen der PipTaz-Ausscheidung gibt es daher keinen Hinweis.

Schlussendlich können verschiedene Parameter darauf hinweisen, dass ein Patient gefährdet sein könnte, unzureichende PPK aufzuweisen. So scheinen in unseren Analysen verhältnismäßig junge Patienten (<65 Jahre) mit niedrigem ECOG-Performance-Status (0 oder 1) und guter Nierenfunktion (eGFR>80mL/min) besonders gefährdet zu sein. Am Beispiel des ersten Messtages zeigte sich zwischen Patienten mit und ohne diese Eigenschaften sowohl ein signifikanter Unterschied für die PPK im Dosierungstal (Mann-



Whitney-U-Test;  $p=0,005$ ) als auch nach der Hälfte des Dosierungsintervalls ( $p=0,013$ ). Dabei wiesen die Risikopatienten im Vergleich zu Patienten ohne die genannten Risikofaktoren mediane PPK von 2,36mg/L (IQR: 3,96mg/L) vs. 7,4mg/L (IQR: 26,5mg/L) im Dosierungstal und 23,3mg/L (IQR: 33,5mg/L) vs. 64,6mg/L (IQR: 121,7mg/L) vier Stunden nach der PipTaz-Applikation auf.

## **6.6. Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Piperacillin-Plasmakonzentration**

In der anschließend durchgeführten Regressionsanalyse bestätigte sich, dass einige zuvor schon in der Korrelationsanalyse gefundenen Einflussfaktoren in der univariaten Testung signifikant mit der PPK zusammenhängen (s. Abschnitt 5.6).

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich für die PPK im Dosierungstal ein statistisch signifikanter Einfluss der eGFR, des BMI und des ECOG-Performance-Status. Hierbei war die eGFR innerhalb des Modells der stärkste Prädiktor (Stand.  $B = -0,277$ ), wobei die Unterschiede im Prädiktionswert insgesamt gering waren.

Für die PPK vier Stunden nach der PipTaz-Kurzinfusion zeigten sich in der univariaten Regressionsanalyse mehrere, teils hochsignifikante Einflussfaktoren bzw. Prädiktoren. In der multivariaten Regressionsanalyse unter Einbeziehung dieser einzeln signifikanten Faktoren blieb jedoch nur die eGFR als signifikanter Prädiktor der PPK übrig. Dies weist darauf hin, dass die eGFR im Vergleich zu den anderen Einflussfaktoren den größten Einfluss auf die Höhe der PPK hat. Aus dem nicht sehr hohen Wert für den standardisierten Regressionskoeffizienten (Stand  $B = -0,44$ ) und dem nur mittelhohen Korrelationskoeffizienten in der Korrelationsanalyse ( $r = -0,36$ ) wird allerdings auch deutlich, dass sich die eGFR allein auch nur eingeschränkt als Prädiktor auf die Höhe der PPK eignet.

Insgesamt zeigten die beiden errechneten multivariaten Regressionsmodelle trotz hoher Signifikanz nur einen niedrigen Vorhersagewert auf die tatsächliche Höhe der PPK, was sich an den niedrigen Werten für  $R^2$  erkennen lässt ( $R^2 = 0,285$  im Dosierungstal bzw.  $R^2 = 0,287$  vier Stunden nach PipTaz-Infusion). Ursächlich hierfür sind vor allem zwei Faktoren: Zum einen gab es insgesamt bei den gemessenen PPK eine große Streuung der Werte (s. Abschnitt 5.3). Zum anderen konnte kein Einflussfaktor identifiziert werden, der einen sehr starken statistischen und kausalen Zusammenhang mit der PPK aufweist und als guter prognostischer Parameter für die Einschätzung der erwarteten PPK des Patienten dienen kann. Dies kann auch durch hohe Heterogenität der einbezogenen Patienten verursacht sein, da hier keine

speziellen Auswahlkriterien zugrunde gelegt wurden. Somit wiesen die einzelnen Patienten untereinander viele Unterschiede auf, was die Quantifizierung des Einflusses einzelner Faktoren, wie z.B. der eGFR oder des BMI und letztendlich auch die Erstellung eines guten Regressionsmodells erschwert. Die Fokussierung einer Studie auf den Zusammenhang eines Faktors (z.B. eGFR) mit der PPK und die entsprechende Auswahl eines ansonsten recht homogenen Patientenkollektivs könnte einige relevante Einflüsse demaskieren und besser darstellen. Allerdings fanden auch Studien mit engeren Auswahlkriterien und mehr Gemeinsamkeiten der Patienten untereinander stark variierende Antibiotikakonzentrationen für Ceftazidim und Vancomycin (Theuretzbacher 2012). Aufgrund dieser Diversität erscheint es erschwert, eine Formel zur Prädiktion der individuellen PPK eines Patienten entwickeln zu können.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der Regressionsanalyse darauf hin, dass ohne ein TDM keine zuverlässige Abschätzung der PPK bei Patienten möglich sein wird. Dies liegt zum einen an der Vielfältigkeit der Einflussfaktoren als auch an der hohen interindividuellen Variabilität der Piperacillin-Pharmakokinetik. Die aktuelle eGFR und zum Teil auch der BMI des Patienten und der ECOG-Performance-Status konnten als relevante Einflussfaktoren, jedoch mit insgesamt geringer Vorhersagekraft, identifiziert werden. Vorherige Testergebnisse und der Vergleich mit anderen Studien deuten an, dass auch die Schwere der Infektion und das Stadium der Grunderkrankung, einen Einfluss auf die individuelle Kinetik der PPK haben.

## 6.7. Limitationen

Obwohl die vorliegende Untersuchung so sorgfältig wie möglich durchgeführt wurde, gibt es Limitationen, die bei der Betrachtung der Ergebnisse zu beachten sind.

Zunächst ist anzumerken, dass es sich bei dieser Arbeit um eine Beobachtungsstudie der PPK bei Patienten mit maligner Grunderkrankung ohne Kontrollgruppe gesunder Patienten handelt. Die Ergebnisse wurden mit Literaturdaten sowohl gesunder als auch erkrankter Probanden verglichen. Inwiefern die in diesem Projekt gefundenen niedrigen PPK jedoch nur bei onkologischen Patienten ein Problem sind, lässt sich ohne gesunden Kontrollgruppe nur eingeschränkt beurteilen.

Primärziel unserer Untersuchung war die Beobachtung der PPK bei Patienten mit maligner Grunderkrankung. Die nötige Patientenzahl der Studie wurde für dieses Ziel berechnet und eingehalten. Von Interesse war jedoch auch, inwiefern die gemessene PPK den klinischen Verlauf der Patienten beeinflusste und welche Einflussfaktoren bzw. Prädiktoren auf die PPK anhand der weiteren erhobenen Daten identifizieren werden konnten. Zwar konnten teilweise signifikante Ergebnisse gefunden werden, jedoch oft nur mit geringer bis mittlerer Zusammenhangsstärke. Andere Zusammenhänge, die erwartet wurden, waren nicht signifikant. Dies ist häufig auch auf eine zu geringe Teilnehmerzahl für diese Beobachtungen zurückzuführen, da die Beobachtungsstudie nicht primär dafür angelegt war.

Im Verlauf der Projektdurchführung zeigte außerdem, dass das anfänglich zugrunde gelegte Projektdesign (jeweils zwei Blutentnahmen an Tag eins und Tag drei der PipTaz-Therapie) zu den gegebenen Bedingungen nicht umzusetzen war. Somit wurde eine Anpassung des zeitlichen Schemas unter der Prämisse durchgeführt, dass nach einem Behandlungstag ein *steady-state* der PPK erreicht ist (Roberts et al. 2010) zumal die Aufdosierung von PipTaz bei der intermittierenden Gabe aufgrund der kurzen HWZ nur eine geringe Rolle zu spielen scheint (Karow und Lang-Roth 2016). Die Blutentnahmen erfolgten weitgehend unabhängig vom Tag der PipTaz-Gabe, möglichst jedoch zeitnah zum Beginn der antibiotischen Therapie mit PipTaz. Ziel war es, mindestens einen Behandlungstag vollständig abzubilden und wenn

möglich an einem zweiten Tag die PPK nochmals zu kontrollieren, wobei hochsignifikante mittelstarke bis starke Korrelationen zwischen den Messwerten gefunden wurden. Insgesamt waren jedoch die gemessenen PPK am zweiten Messtag eher niedriger als am ersten Messtag.

Ebenfalls anzumerken ist, dass die Blutentnahme für die Ermittlung der PPK nach 50% des Dosierungsintervalls teilweise mit Verspätung durchgeführt wurde. Ursachen hierfür waren z.B. die Abwesenheit des Patienten zum vorgesehenen Zeitpunkt oder schwierige venöse Verhältnisse. Diese zeitlichen Abweichungen wurden notiert. Am ersten Messtag erfolgten 81,5% der Blutentnahmen pünktlich und weitere 9,5% der Verspätungen bewegten sich in einem Zeitraum von 5-15 Minuten nach der eigentlichen Abnahmezeit. Ähnliche Werte zeigten sich für den zweiten Abnahmetag. Die Verzögerungen verursachen, auch wenn sie nicht oft vorkamen, eine Verzerrung hin zu niedrigeren PPK.

Des Weiteren fand in dieser Arbeit keine Korrektur der PPK um die Proteinbindung statt. In der HPLC wird die freie Konzentration von Piperacillin gemessen. *In vivo* liegt PipTaz jedoch zu 20-30% proteingebunden vor, sodass nur 70-80% des verabreichten Antibiotikums auch antibakteriell aktiv werden können. Eine Korrektur der PPK um die Rate der Proteinbindung würde zu niedrigeren verfügbaren Werten führen. Daher werden in dieser Arbeit die verfügbaren PPK eher überschätzt.

Schlussendlich handelt sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Studie. Da alle Daten im Nachhinein erhoben wurden, war teilweise nicht erkennbar aus welchem genauen Grund z.B. die PipTaz-Therapie begonnen wurde oder warum eine Therapiemodifikation erfolgte. Außerdem war nicht immer ein tagesaktuelles Blutbild verfügbar, sodass die zeitlich am nächsten liegenden Blutwerte verwendet wurden. Ein Differentialblutbild mit Neutrophilenzahl lag nur in der Minderheit der Fälle vor, sodass auch nicht abschließend geklärt werden konnte, wie viele Patienten sich tatsächlich in einer Neutropenie befanden. Dies wäre wichtig für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die mit neutropenen Patienten durchgeführt wurden.

## 7. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchung zeigen auf, dass die Unterdosierung von PipTaz bei Patienten mit maligner Grunderkrankung ein sehr häufiges Problem ist. Eine optimale Piperacillin-Plasmakonzentration (PPK) von  $>64\text{mg/L}$  (4x MHK für *Pseudomonas aeruginosa*) nach 50% des Dosierungsintervalls fand sich nur bei 39% der Patienten. 22% der Studienteilnehmer erreichten nach der Hälfte des Dosierungsintervalls nicht mehr die PPK von  $>16\text{mg/L}$  (1x MHK für *Pseudomonas aeruginosa*). Damit sind sie als absolut unterdosiert zu betrachten, legt man zugrunde, dass *Pseudomonas aeruginosa* bei unbekanntem Krankheitserreger als Zielpathogen gilt und durch die antibiotische Therapie erfasst werden sollte. Dies setzt im Falle von PipTaz (und allen  $\beta$ -Laktamantibiotika) voraus, dass eine Plasmakonzentration von mindestens der einfachen MHK über einen Zeitraum von 40-70% des Dosierungsintervalls erreicht wird, da  $\beta$ -Laktame eine zeitabhängige bakterizide Wirkung aufweisen.

Bei der Untersuchung der Pharmakokinetik fiel auf, dass die untersuchten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine längere Halbwertszeit von Piperacillin aufwiesen. Des Weiteren fand sich ein höheres Verteilungsvolumen und eine niedrigere maximale PPK. Die Piperacillin-Clearance entsprach in etwa der gesunder Probanden. Im Vergleich mit Literaturdaten anderer Patientenkollektive zeigte sich, dass die pharmakokinetischen Daten unserer Patienten viele Gemeinsamkeiten mit den pharmakokinetischen Veränderungen von febrilen neutropenen Patienten aufwiesen.

Obwohl die von uns zugrunde gelegte Ziel-PPK von  $>64\text{mg/L}$  nur in der Minderheit der Fälle über einen ausreichend langen Zeitraum aufrechterhalten werden konnte, wiesen Patienten mit niedrigen PPK keinen schlechteren klinischen Verlauf im Sinne eines Therapieversagens auf (Fieberpersistenz, Umstellung oder Erweiterung der antibakteriellen, antimykotischen oder antiviralen Therapie, Progression der Infektion in eine SIRS/ Sepsis, Tod durch die Infektion). Ein solches Therapieversagen war mit 38,5% der Patienten ähnlich häufig wie in der Literatur beschrieben. Somit konnte in dieser Arbeit

eine Unterdosierung von PipTaz nicht als relevante Ursache des Therapieversagens identifiziert werden.

Der stärkste Einflussfaktor auf die Höhe der PPK war in unserer Studie die eGFR des Patienten, wobei eine höhere eGFR mit einer niedrigeren PPK einherging (Abbildung 8). Jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand (niedriger ECOG-Performance-Status) wiesen ebenfalls ein höheres Risiko für niedrige PPK auf (Abschnitt 6.5.). Der Vorhersagewert der Einflussfaktoren auf die tatsächliche Höhe der gemessenen PPK war aufgrund der hohen Variabilität der gemessenen PPK und des Patientenkollektivs insgesamt limitiert.

Auch wenn in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen PPK und dem Therapieversagen gezeigt werden konnte, sollte das Risiko einer zu niedrigen PPK und eines möglicherweise daraus resultierenden Therapieversagens erkannt werden. Dies bietet die Möglichkeit, frühzeitig zu prüfen, ob eine Dosiserhöhung (z.B. 4,5g alle 6h i.v.) nötig ist. Eine weitere Möglichkeit, zuverlässiger PPK mindestens oberhalb der einfachen MHK von *Pseudomonas aeruginosa* zu erreichen, ist der Literatur zufolge die Wahl von prolongierten oder kontinuierlichen PipTaz-Infusionen. Um die Patienten jedoch von zusätzlichen Dauerinfusionen zu entlasten, sollte zunächst angestrebt werden, das bestehende intermittierende Infusionsregime zu verbessern. Wie Studien bei Patienten in febriler Neutropenie bereits gezeigt haben, ermöglicht auch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) und die entsprechende Dosisanpassung eine effizientere Dosierung von PipTaz mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen der Ziel-PPK. Unklar ist jedoch, inwiefern dies auch mit einem besseren Therapieerfolg beim Patienten assoziiert ist. Auch wegen der mit dem TDM verbundenen Kosten ist zu evaluieren, ob ein TDM wirtschaftlicher durchgeführt werden könnte, wenn es sich auf Patienten mit den obigen Risikofaktoren beschränkt. Hierzu ist in größeren Studien zu prüfen, inwiefern sie die hier beschriebenen Ergebnisse bestätigen.

## 8. Anhang

### 8.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
1	Schema zum zeitlichen Ablauf der Blutentnahmen für die Messung der pharmakokinetischen Daten von PipTaz bei Patienten mit maligner Grunderkrankung	12
2	Ablauf der massenspektrometrischen Analyse der Blutproben	19
3	Grafische Ausgabe des Ergebnisses der Tandem-Massenspektrometrie: Intensität der detektierten Fragmente am Ionendetektor in Abhängigkeit der Zeit	21
4	Keimspektrum der nachgewiesenen Keime	29
5	Verlauf der Piperacillin-Plasmakonzentration bei sechs Patienten	33
6	Darstellung der Piperacillin-Plasmakonzentration zu den vier Beobachtungszeitpunkten	36
7	Piperacillin-Plasmakonzentration in Abhängigkeit des ECOG-Performance-Status	38
8	Zusammenhang zwischen eGFR (mL/min) und Piperacillin-Plasmakonzentration (mg/L) im Streudiagramm mit Anpassungsgerade	43
9	modifizierte Ausgabe des Microsoft Excel Add-Ins PK-Solver zur pharmakokinetischen Nonkompartiment-Analyse	55
10	Anzahl der Fiebertage nach begonnener PipTaz-Therapie und Auftrennung nach Erreichen der Ziel-Piperacillin-Plasmakonzentration.	90



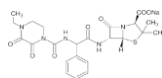
<b>Tabelle</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
1	Grunderkrankungen, Allgemeinzustand und Therapiestatus der Studienpopulation	25
2	Komorbiditäten der Studienpatienten	26
3	Biologische Charakteristika der Studienpatienten	27
4	Infektfokus und Medium des Keimnachweises der Studienpatienten	28
5	Klinischer Verlauf der Infektion unter PipTaz-Therapie	30
6	Komedikation der Studienpatienten	32
7	Pharmakokinetische Daten der Studienpatienten aus dem Microsoft Excel Add-In PK-Solver	34
8	Messwerte der Piperacillin-Plasmakonzentration zu den verschiedenen Messzeitpunkten	35
9	Zusammenhang zwischen Eskalation der antibiotischen Therapie und Erreichen des Zielspiegels von >64mg/L am ersten Messtag	40
10	Zusammenhang zwischen Eskalation der antibiotischen Therapie und Erreichen des Zielspiegels von >64mg/L am zweiten Messtag	41
11	Univariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration im Dosierungstal in Abhängigkeit der einzelnen Einflussgrößen	45
12	Multivariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration im Dosierungstal in Abhängigkeit der in der univariaten Testung signifikanten Einflussgrößen	46
13	Univariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration 4h nach der PipTaz-Gabe in Abhängigkeit der einzelnen Einflussgrößen	47

<b>Tabelle</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
14	Multivariates lineares Regressionsmodell der Piperacillin-Plasmakonzentration 4h nach PipTaz-Gabe in Abhängigkeit der in der univariaten Testung signifikanten Einflussgrößen	47
15	Vergleich der Pharmakokinetik von Piperacillin in verschiedenen Patientenkollektiven	57
16	Mediane und Interquartilbereiche der gemessenen Piperacillin-Plasmakonzentration in Abhängigkeit des ECOG-Performance-Status	90
17	Piperacillin-Plasmakonzentration bei Patienten mit und ohne Erweiterung der antibiotischen Therapie im Verlauf der PipTaz-Therapie	91
18	Unterschiede der Piperacillin-Plasmakonzentration bei Patienten mit und ohne Progression der Infektion in eine SIRS/Sepsis bzw. Tod durch die Infektion	92
19	Korrelationen zwischen Piperacillin-Plasmakonzentration und möglichem Einflussfaktor	93

## 8.2. Dokumentationsbogen



### Pip/Taz Case Report Form



Patient Initials: \_\_\_\_ | \_\_\_\_

date of birth: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ age: \_\_\_\_ yrs.

date of admission: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ date of discharge: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_

Sex: male ☐ female ☐

weight: \_\_\_\_ kg height: \_\_\_\_ cm BMI: \_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Performance state (ECOG 0-4): \_\_\_\_

- 0 Normal physical activity, no special care required
- 1 Moderately limited physical activity and fitness for work, not bedridden
- 2 Unfit for work, mostly independent lifestyle, growing need for care and support, <50% bedridden
- 3 Unable to look after oneself, cont. help or hospitalization required, <50%
- 4 100% bedridden as a result of the disease

#### concomitant diseases:

cardiac no ☐ yes ☐ NYHA ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

lung no ☐ yes ☐

diabetes no ☐ yes ☐ type 1 ☐ type 2 ☐

insulin-therapy ☐

renal disease no ☐ yes ☐ stadium ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

hepatic disease no ☐ yes ☐ CHILD ☐ A ☐ B ☐ C

Start of Pip/Taz medication: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 201\_\_

reason for Pip/Taz medication: ☐ calculated therapy (fever of unknown origin)

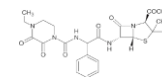
☐ documented pneumonia

☐ documented urinary tract infection

☐ infected venous catheter



### Pip/Taz Case Report Form



#### underlying malignant disease:

☐ hematologic malignancy

☐ acute leukemia ☐ ALL ☐ AML

☐ Hodgkin's lymphoma

☐ Non-Hodgkin's lymphoma ☐ B-cell ☐ T-cell

☐ myelodysplastic syndrome

☐ myeloproliferative disorder

☐ other: \_\_\_\_\_

☐ solid tumor

☐ gastrointestinal cancer

☐ lung cancer

☐ head/neck cancer

☐ breast cancer

☐ ovarian cancer

☐ testicular cancer

☐ prostate cancer

☐ sarcoma

☐ CNS tumor

☐ other: \_\_\_\_\_

#### previous cytostatic chemotherapy:

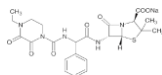
☐ no

☐ yes

no. of previous therapy cycles: \_\_\_\_



## Pip/Taz Case Report Form



### renal function:

serum creatinine \_\_\_\_\_ mmol/l \_\_\_\_\_ mg/dl  
 serum urea \_\_\_\_\_ mmol/l \_\_\_\_\_ mg/dl  
 diuresis \_\_\_\_\_ ml/24h  
 calculated glomerular filtration rate: \_\_\_\_\_ ml/min  
 24 hour urine measurement ☐ yes ☐ no

### piperacillin measurement:

#### day 1:

trough level \_\_\_\_\_  
 4 hours after piperacillin administration \_\_\_\_\_

#### day 3:

trough level \_\_\_\_\_  
 4 hours after piperacillin administration \_\_\_\_\_

### antibiotic co-medication (during medication with Pip/Taz)

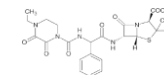
☐ no

☐ yes:

- ☐ Ciprofloxacin
- ☐ Levofloxacin
- ☐ Clarithromycin
- ☐ Clindamycin
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ \_\_\_\_\_



## Pip/Taz Case Report Form



### Outcome

days of fever after start of Pip/Taz (defined as  $>38,3^{\circ}\text{C}$  once or  $>38,0^{\circ}\text{C}$  twice within 2 hours)  
☐: \_\_\_\_\_ days

start of additional antibiotic treatment during Pip/Taz ☐ yes ☐ no

- ☐ Ciprofloxacin
- ☐ Levofloxacin
- ☐ Clarithromycin
- ☐ Clindamycin
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ \_\_\_\_\_

change to another antibiotic ☐ yes ☐ no

if yes: change after \_\_\_\_\_ days

new antibiotic:

- ☐ Meropenem
- ☐ Linezolid
- ☐ Vancomycin
- ☐ Ceftazidim
- ☐ Cefuroxim
- ☐ Tigecyclin
- ☐ \_\_\_\_\_

progression to SIRS/sepsis: ☐ yes ☐ no

death (due to infection): ☐ yes ☐ no

documented by:

date of documentation:

### 8.3. Ergebnisse der Benjamini-Hochberg-Korrektur

Sortiert nach Erwähnung im Fließtext.

Farbkodierung: grün= signifikante Ergebnisse, orange= nicht-signifikante Ergebnisse

p-Wert	Bezug	lokales Signifikanz-niveau	Signifikanz
<b>Pharmakokinetik (N=6)</b>			
0,042	zu 5.2) Korrelation der AUC 0-t der PPK mit der $\gamma$ -GT des Patienten	0,0100	nein
0,021	zu 5.2) Korrelation der AUC 0-t der PPK mit dem Vorhandensein einer kompetitiven Komedikation	0,0050	nein
0,05	zu 5.2) Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede der PPK bei Patienten mit bzw. ohne kompetitive Komedikation	0,0250	nein
<b>Gesamtpopulation (N=65)</b>			
2,78E-11	zu 5.3) Vergleich der gemessenen PPK im Dosierungstal und nach vier Stunden an Messtag 1	0,0011	ja
0,000089	zu 5.3) Vergleich der gemessenen PPK im Dosierungstal und nach vier Stunden an Messtag 2	0,0027	ja
0,003	zu 5.3) Kurskal-Wallis-Test auf Unterschiede in der Höhe der PPK im Dosierungstal in Abhängigkeit des ECOG-Status	0,0075	ja
0,023	zu 5.3) Kurskal-Wallis-Test auf Unterschiede in der Höhe der PPK vier Stunden nach Applikation in Abhängigkeit des ECOG-Status	0,0151	nein
0,033	zu 5.4) Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede der PPK bei Patienten mit bzw. ohne Erweiterung der antibiotischen Therapie vier Stunden nach PipTaz-Applikation des 2. Messtages	0,0161	nein
0,002	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal am 1. Messtag und 2. Messtag	0,0070	ja
0,000182	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal des 1. Messtages mit der PPK vier Stunden nach Applikation am 2. Messtag	0,0032	ja
7,93E-10	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal und vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag	0,0016	ja
0,000756	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal und vier Stunden nach Applikation am 2. Messtag	0,0043	ja
0,001787	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag mit der PPK im Dosierungstal am 2. Messtag	0,0065	ja
0,004	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag und 2. Messtag	0,0086	ja
0,0041	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag und dem Alter des Patienten	0,0102	ja

p-Wert	Bezug	lokales Signifikanz-niveau	Signifikanz
0,0296	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal des 1. Messtages mit dem Körpergewicht des Patienten	0,0156	nein
0,017	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal des 1. Messtages und dem BMI des Patienten	0,0140	nein
0,047	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal des 2. Messtages und dem BMI des Patienten	0,0172	nein
0,0496	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation des 1. Messtages und dem Körpergewicht des Patienten	0,0177	nein
0,000282	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal des 1. Messtages mit der eGFR des Patienten	0,0038	ja
0,00507	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag und der eGFR des Patienten	0,0108	ja
0,01	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 2. Messtag und der eGFR des Patienten	0,0129	ja
0,000827	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag und dem ECOG-Status des Patienten	0,0048	ja
0,00003	zu 5.5) Korrelation PPK im Dosierungstal an Messtag 1 und ECOG-Status des Patienten	0,0022	ja
0,007	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal am 1. Messtag und dem Vorhandensein einer Nierenerkrankung	0,0124	ja
0,006	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag und dem Vorhandensein einer Nierenerkrankung	0,0113	ja
0,003	zu 5.5) Korrelation der PPK vier Stunden nach Applikation am 1. Messtag mit dem Vorhandensein einer kardialen Vorerkrankung	0,0081	ja
0,036	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal des 2. Messtages und dem Vorhandensein einer kardialen Vorerkrankung	0,0167	nein
0,007	zu 5.5) Mann-Whitney U-Test auf Unterschiede in der Höhe der PPK bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie	0,0118	ja
0,015	zu 5.5) Korrelation der PPK im Dosierungstal am 1. Messtag und dem Vorhandensein einer Lebererkrankung	0,0134	nein

## 8.4. Weiterführende Abbildungen und Tabellen

### 8.4.1. Piperacillin-Plasmakonzentration in Abhängigkeit des ECOG-Performance-Status

Tabelle 16: Mediane und Interquartilbereiche der gemessenen Piperacillin-Plasmakonzentration in Abhängigkeit des ECOG-Performance-Status

	Median (mg/L)		Interquartilbereich (mg/L)	
	Talspiegel	4h nach Gabe	Talspiegel	4h nach Gabe
<b>ECOG 0</b>	1,19	27,1	5,51	28,7
<b>ECOG 1</b>	2,72	29,35	9,12	52,9
<b>ECOG 2</b>	8,22	54,35	22,75	117,5
<b>ECOG 3</b>	20,3	85,2	55,38	89,9
<b>ECOG 4</b>	44,4	88,0		

### 8.4.2. Anzahl der Fiebertage bei Patienten mit und ohne Erreichen der Ziel-Piperacillin-Plasmakonzentration von 64mg/L

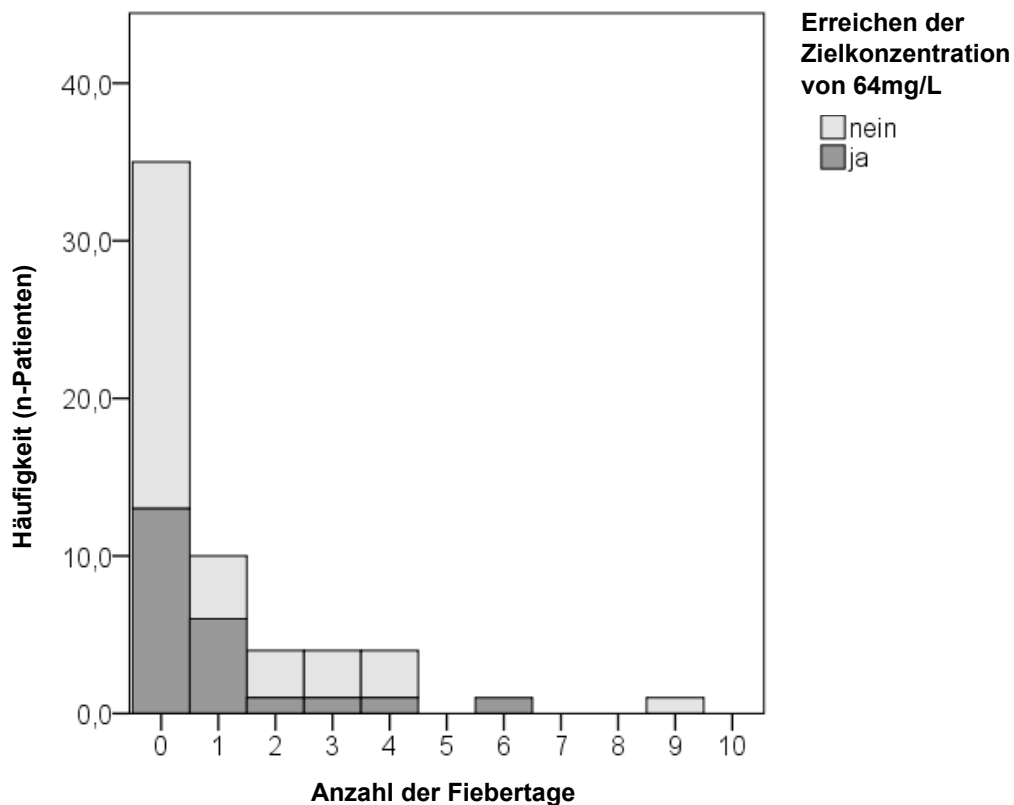


Abbildung 10: Anzahl der Fiebertage nach begonnenener PipTaz-Therapie und Auftrennung nach Erreichen der Ziel-Piperacillin-Plasmakonzentration.

### 8.4.3. Piperacillin-Plasmakonzentration bei Patienten mit und ohne Erweiterung der antibiotischen Therapie im Verlauf der PipTaz-Therapie

Tabelle 17: Piperacillin-Plasmakonzentration bei Patienten mit und ohne Erweiterung der antibiotischen Therapie im Verlauf der PipTaz-Therapie (Mann-Whitney-U-Test)

Messzeitpunkt	Anzahl der Patienten mit/ohne Erweiterung der antibiotischen Therapie	PPK bei Patienten mit/ohne Erweiterung der antibiotischen Therapie Median [IQR] in mg/L	p-Wert
<b>T<sub>1</sub>-Talkonzentration</b>	N=65		
Mit E.	20	6,8 [1,2-13,1] /	0,73
Ohne E.	45	5,2 [2,4-29,7]	
<b>T<sub>1</sub>-Intervallhälfte</b>	N=59		
Mit E.	12	45,5 [16,9-83,1] /	0,82
Ohne E.	47	48,2 [19,7-133,3]	
<b>T<sub>2</sub>-Talkonzentration</b>	N=21		
Mit E.	5	1,1 [0,6-7,8] /	0,16
Ohne E.	16	3,5 [1,3-16,4]	
<b>T<sub>2</sub>-Intervallhälfte</b>	N=22		
Mit E.	6	17,8 [9,7-24,2] /	0,03*
Ohne E.	16	39,6 [21,2-93,4]	

PPK= Piperacillin-Plasmakonzentration, E.= Erweiterung der antibiotischen Therapie  
N=Gesamtzahl der Fälle, T<sub>1</sub>= erster Messtag, T<sub>2</sub>= 2. Messtag, globales Signifikanzniveau  
p≤0,05, \*= nach Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht mehr signifikant unterschiedlich  
(errechnetes lokales Signifikanzniveau p≤0,016)



#### 8.4.4. Piperacillin-Plasmakonzentration bei Patienten mit und ohne Progression der Infektion in eine SIRS/Sepsis bzw. Tod durch die Infektion

Tabelle 18: Unterschiede der Piperacillin-Plasmakonzentration bei Patienten mit und ohne Progression der Infektion in eine SIRS/Sepsis bzw. Tod durch die Infektion (Mann-Whitney-U-Test)

Messzeitpunkt	Anzahl der Patienten mit/ohne Infektionsprogression	PPK bei Patienten mit/ohne Infektionsprogression Median [IQR] in mg/L	p-Wert
<b>T<sub>1</sub>-Talkonzentration</b>	N=65		
Mit P.	6	25,8 [0,4-103,8] /	0,57
Ohne P.	59	5,22 [2,3-20,3]	
<b>T<sub>1</sub>-Intervallhälfte</b>	N=59		
Mit P.	5	80 [13,25-259,0] /	0,66
Ohne P.	54	45,4 [19,9-89,9]	
<b>T<sub>2</sub>-Talkonzentration</b>	N=21		
Mit P.	2	2,2 [1,3-3,1] /	0,81
Ohne P.	19	2,67 [0,8-14,2]	
<b>T<sub>2</sub>-Intervallhälfte</b>	N=22		
Mit P.	2	14,1 [12,4-15,7] /	0,14
Ohne P.	20	29,1 [21,2-63,3]	

PPK= Piperacillin-Plasmakonzentration, P.= Progression der Infektion, N=Gesamtzahl der Fälle, T<sub>1</sub>= erster Messtag, T<sub>2</sub>= 2. Messtag, globales Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass sich kein konsistenter Zusammenhang zwischen der Höhe der PPK und der schweren Progression der Infektion nachweisen lässt: Am erstem Messtag weisen die Patienten mit schwerer Infektionsprogression eher höhere PPK bei jedoch breiter Streuung der Werte auf. Am zweiten Messtag haben eher Patienten ohne Komplikationen höhere PPK.

#### 8.4.5. Korrelationen der Piperacillin-Plasmakonzentration zu den verschiedenen Messzeitpunkten mit verschiedenen Patientenparametern

Tabelle 19: Korrelationen zwischen Piperacillin-Plasmakonzentration und möglichem Einflussfaktor

	Messtag 1 (T <sub>1</sub> )		Messtag 2 (T <sub>2</sub> )	
	Talspiegel	Intervall-mitte	Talspiegel	Intervall-mitte
<b>Talspiegel (T<sub>1</sub>)</b>		r = 0,7 p < 0,001 [N=59]	r = 0,64 p = 0,002 [N=21]	r = 0,72 p < 0,001 [N=22]
<b>Intervall-mitte (T<sub>1</sub>)</b>	r = 0,7 p < 0,001 [N=59]		r = 0,64 p = 0,002 [N=21]	r = 0,59 p = 0,004 [N=22]
<b>Talspiegel (T<sub>2</sub>)</b>	r = 0,64 p = 0,002 [N=21]	r = 0,64 p = 0,002 [N=21]		r = 0,69 p = 0,001 [N=20]
<b>Intervall-mitte (T<sub>2</sub>)</b>	r = 0,72 p < 0,001 [N=22]	r = 0,59 p = 0,004 [N=22]	r = 0,69 p = 0,001 [N=20]	
<b>eGFR des Messtages</b>	r = -0,44 p < 0,001 [N=65]	r = -0,36 p = 0,005 [N=59]	r = -0,24 p = 0,3 [N=21]	r = -0,53 p = 0,01 [N=22]
<b>Gewicht</b>	r = -0,27 p = 0,03 * [N=63]	r = -0,26 p = 0,05 * [N=57]	r = -0,41 p = 0,066 [N=21]	r = -0,32 p = 0,15 [N=22]
<b>BMI</b>	r = -0,3 p = 0,017 * [N=63]	r = -0,25 p = 0,059 [N=57]	r = -0,44 p = 0,047 * [N=21]	r = -0,27 p = 0,28 [N=22]
<b>Alter</b>	r = 0,23 p = 0,06 [N=65]	r = 0,37 p = 0,004 [N=59]	r = 0,41 p = 0,069 [N=21]	r = 0,15 p = 0,504 [N=22]
<b>ECOG</b>	r = 0,49 p < 0,001 [N=65]	r = 0,42 p = 0,001 [N=59]	r = 0,4 p = 0,073 [N=21]	r = 0,21 p = 0,359 [N=22]
<b>Nieren-erkrankung</b>	p = 0,007 [N=65]	p = 0,006 [N=59]	p = 0,91 [N=21]	p = 0,36 [N=22]
<b>Leber-erkrankung</b>	p = 0,015 * [N=65]	p = 0,262 [N=59]	p = 0,137 [N=21]	p = 0,098 [N=22]
<b>kardiale Erkrankung</b>	p = 0,244 [N=65]	p = 0,003 [N=59]	p = 0,036 * [N=21]	p = 0,055 [N=22]

r = Korrelationskoeffizient, N = Patientenzahl, signifikante Korrelationen entsprechend ihres individuellen Signifikanzniveaus nach Benjamini-Hochberg-Korrektur sind weiß dargestellt; \* = Korrelationen, die nach Benjamini-Hochberg-Korrektur nicht mehr statistisch signifikant waren

### **8.5. Veröffentlichung in *Infection- A Journal of Infectious Diseases***

Am 17.05.2017 wurden unter dem Titel „*Measurement of piperacillin plasma concentrations in cancer patients with suspected infection*“ einige Ergebnisse der vorliegenden klinischen Beobachtungsstudie in der Fachzeitschrift *Infection- A Journal of Infectious Diseases* online veröffentlicht.

In der vorliegenden Dissertation wurde eine andere Anzahl von Patienten verwendet als in der Publikation. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in den statistischen Berechnungen für die Publikation nur jene Patientendaten einbezogen wurden, bei denen an mindestens einem Messtag ein vollständiges Datenpaar für die Piperacillin-Plasmakonzentration (PPK), d.h. sowohl eine PPK im Dosierungstal als auch nach 50% des Dosierungsintervalls, bestimmt wurde. Bei 9 Patienten lag jedoch aus verschiedenen Gründen, die hier nicht näher erläutert werden, insgesamt nur ein Wert für die PPK vor (meist eine Konzentration im Dosierungstal). Daher beträgt die Gesamtzahl der Patienten in der Publikation N=56 Patienten. In dieser Dissertation wurden alle verfügbaren Werte einbezogen, um möglichst viele Daten einfließen zu lassen. Dies führt auch dazu, dass zu unterschiedlichen Messzeitpunkten auch eine unterschiedliche Anzahl an verfügbaren Werten zugrundliegt. Hierdurch bedingt sich eine gewisse Schiefe der Daten, die jedoch zugunsten der einbezogenen Fälle in Kauf genommen wurde. Die Ergebnisse der Analysen mit 56 oder 65 Patienten zeigen letztendlich inhaltlich keinen Unterschied.

## **8.6. Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich recht herzlich bei Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal für die Bereitstellung des Themas, das entgegengebrachte Vertrauen zur Durchführung der Studie und die gute Betreuung über den gesamten Bearbeitungszeitraum.

Außerdem danke ich Dr. med. Tobias Rachow für die Vermittlung des Themas und die zuverlässige Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Studie und der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch meinen Eltern Martin und Claudia Schlüter dafür, dass sich mich auf meinem Weg immer bestärkt haben und mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben, ohne das diese Arbeit nicht existieren würde. Bei meiner Schwester Ina Schlüter bedanke ich mich für die gemeinsame Zeit in Jena und dafür, dass sie mir bei der Erstellung der Arbeit immer unterstützend zur Seite stand und gegebenenfalls für die nötigen Pausen sorgte. Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei Johannes Ruhe für die vielen gemeinsamen Brainstormings zur Lösung etwaiger Probleme und die Unterstützung zu jeder Zeit bedanken.

## **8.7. Lebenslauf**

*Der Lebenslauf wurde von der Autorin der Dissertation aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

## **8.8. Ehrenwörtliche Erklärung**

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
- Dr. med. Tobias Rachow

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

---

Ort, Datum, Unterschrift des Verfassers

## 9. Quellenverzeichnis

- Akers KS, Niece KL, Chung KK, Cannon JW, Cota JM, Murray CK. 2014. Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 77 (3 Suppl 2):S163-170.
- Alvarez JC, Cuervo SI, Garzon JR, Gomez JC, Diaz JA, Silva E, Sanchez R, Cortes JA. 2013. Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in cancer patients with hematological malignancies and febrile neutropenia after chemotherapy. *BMC Pharmacol Toxicol*, 14:59.
- Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. 2005. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother*, 39 (1):32-38.
- Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. 2016. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.
- Benjamini Y, Hochberg Y. 1995. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 57 (No. 1):298-300.
- Bode C, Diedrich B, Muenster S, Hentschel V, Weisheit C, Rommelsheim K, Hoeft A, Meyer R, Boehm O, Knuefermann P, Baumgarten G. 2014. Antibiotics regulate the immune response in both presence and absence of lipopolysaccharide through modulation of Toll-like receptors, cytokine production and phagocytosis in vitro. *Int Immunopharmacol*, 18 (1):27-34.
- Boselli E, Breilh D, Cannesson M, Xuereb F, Rimmele T, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B. 2004. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med*, 30 (5):976-979.
- Bosso J, al. e. 2014. Each Day in the Hospital Raises Risk of Multidrug-Resistant Infection
- Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S. 2006. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*, 43 (4):447-459.
- Bruch R, Chatelle C, Kling A, Rebmann B, Wirth S, Schumann S, Weber W, Dincer C, Urban G. 2017. Clinical on-site monitoring of ss-lactam antibiotics for a personalized antibiotherapy. *Sci Rep*, 7 (1):3127.
- Buchheidt D, Hummel M, Engelich G, Hehlmann R. 2004. Management of infections in critically ill neutropenic cancer patients. *J Crit Care*, 19 (3):165-173.

- Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA, Fatkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, Junghanss C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV, Schiel X, Sezer O, Sudhoff T, Szelenyi H, Infectious Diseases Working Party of the German Society of H, Oncology. 2003. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 82 Suppl 2:S127-132.
- Bulitta JB, Kinzig M, Jakob V, Holzgrabe U, Sorgel F, Holford NH. 2010. Nonlinear pharmacokinetics of piperacillin in healthy volunteers--implications for optimal dosage regimens. *Br J Clin Pharmacol*, 70 (5):682-693.
- Craig WA. 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 26 (1):1-10; quiz 11-12.
- De Waele J, Carlier M, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA. 2014a. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis. *Minerva Anesthesiol*, 80 (12):1302-1309.
- De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, Leroux-Roels I, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Verstraete AG. 2014b. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*, 40 (3):380-387.
- Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, Martino B, Mandelli F, Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection P. 2001. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*, 33 (8):1295-1301.
- Drusano GL. 2004. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*, 2 (4):289-300.
- Drusano GL, Forrest A, Plaisance KI, Wade JC. 1989. A prospective evaluation of optimal sampling theory in the determination of the steady-state pharmacokinetics of piperacillin in febrile neutropenic cancer patients. *Clin Pharmacol Ther*, 45 (6):635-641.
- EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 4.0 2014 Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org/>
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of A. 2011. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*, 52 (4):e56-93.
- Gea-Banacloche J. 2013. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013:414-422.



- Geffers C, Gastmeier P. 2011. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int*, 108 (6):87-93.
- Gorschluter M, Hahn C, Fixson A, Mey U, Ziske C, Molitor E, Horre R, Sauerbruch T, Marklein G, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A. 2003. Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison. *Support Care Cancer*, 11 (6):362-370.
- Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. 2013. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56 (5-6):650-655.
- Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, Hahn J. 2011. *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Gulland A. 2014. Global cancer prevalence is growing at "alarming pace," says WHO. *BMJ*, 348:g1338.
- Harada Y, Morinaga Y, Kaku N, Nakamura S, Uno N, Hasegawa H, Izumikawa K, Kohno S, Yanagihara K. 2014. In vitro and in vivo activities of piperacillin-tazobactam and meropenem at different inoculum sizes of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*, 20 (11):O831-839.
- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. 2013. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56 (5-6):668-677.
- Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, Roisin S, Lorent S, Surin R, Seyler L, Vincent JL, Jacobs F. 2013. Case-control study of drug monitoring of beta-lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 57 (2):708-715.
- Jones RN, Thornsberry C, Barry AL, Fuchs PC, Gavan TL, Gerlach EH. 1977. Piperacillin (T-1220), a new semisynthetic penicillin: in vitro antimicrobial activity comparison with carbenicillin, ticarcillin, ampicillin, cephalothin, cefamandole and cefoxitin. *J Antibiot (Tokyo)*, 30 (12):1107-1114.
- Jung B, Mahul M, Breilh D, Legeron R, Signe J, Jean-Pierre H, Uhlemann AC, Molinari N, Jaber S. 2017. Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Concentration Measurements in Severely Obese Versus Nonobese Critically Ill Septic Patients and the Risk of Under- and Overdosing. *Crit Care Med*, 45 (5):e470-e478.
- Karow T, Lang-Roth R. 2016. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 24. Auflage. Köln 2015.S 753 ff.
- Kim MK, Capitano B, Mattoes HM, Xuan D, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. 2002. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of two dosing regimens for piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*, 22 (5):569-577.

- Klepser ME, Marangos MN, Zhu Z, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. 1997. Comparison of the bactericidal activities of piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate, and ampicillin-sulbactam against clinical isolates of *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 41 (2):435-439.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34 (6):1589-1596.
- Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, Lemiale V, Seguin A, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. 2012. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*, 40 (1):43-49.
- Lin MY, Weinstein RA, Hota B. 2008. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*, 52 (9):3188-3194.
- Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW, Diseases Working Party of the German Society of H, Oncology, Group Interventional Therapy of Unexplained Fever ASidOotDK. 2003. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*, 82 Suppl 2:S105-117.
- Maeda H. 2012. Vascular permeability in cancer and infection as related to macromolecular drug delivery, with emphasis on the EPR effect for tumor-selective drug targeting. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 88 (3):53-71.
- Maschmeyer G, Haas A. 2008. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*, 31 (3):193-197.
- McConnell KW, Coopersmith CM. 2016. Pathophysiology of septic shock: From bench to bedside. *Presse Med*, 45 (4 Pt 2):e93-98.
- Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetiere MF. 2013. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32 (7):841-850.
- Mouton JW, den Hollander JG. 1994. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother*, 38 (5):931-936.
- Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. 2013. [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56 (5-6):795-801.

- Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M, Infectious Diseases Working P, German Society of H, Oncology. 2013. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 92 (4):433-442.
- Neves PD, Freitas FM, Kojima CA, Carmello BL, Bazan R, Barretti P, Martin LC. 2015. Piperacillin/tazobactam-induced neurotoxicity in a hemodialysis patient: a case report. *Hemodial Int*, 19 (1):143-145.
- Occhipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA. 1997. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. *Antimicrob Agents Chemother*, 41 (11):2511-2517.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5 (6):649-655.
- Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa F, Tumbarello M, Hema e-Chart Group I. 2011. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch Intern Med*, 171 (16):1502-1503.
- Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. 2011. Cochrane Review Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams, Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal Volume 6, Issue 6
- Pea F, Viale P, Damiani D, Pavan F, Cristini F, Fanin R, Furlanut M. 2005. Ceftazidime in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: helpfulness of continuous intravenous infusion in maximizing pharmacodynamic exposure. *Antimicrob Agents Chemother*, 49 (8):3550-3553.
- Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, Hentrich M, Reinwald M, Salwender H, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Weber T, Ostermann H. 2014. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol*, 93 (7):1083-1095.
- Pfizer Pharma GmbH 2013. Fachinformation Tazobac EF 4g/0,5g. Berlin, <http://fachinformation.srz.de/pdf/0/010200.pdf>
- Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, Fazeli MR. 2006. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*, 28 (2):122-127.
- Reinecke H, Brandenburg V, Dominiak P, Flöge J, Galle J, Geiger H, Grabensee B, de Haan F, Heun K, Ivens K, Krian A, Kroll J, Kutkuhn B, Mann J, Philipp T, Risler T, Strauer BE, Thiel W, Breithardt G. 2006. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. *Clin Res Cardiol Suppl* 1.

- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. 2010. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 35 (2):156-163.
- Sandherr M, Biehl L, Cornely OA, Hentrich M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, von Lilienfeld-Toal M. 2014. *Antivirale Prophylaxe*
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. 2011. *Physiologie des Menschen*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Shaik S, Kazi HA, Ender PT. 2015. Rapid-onset piperacillin-tazobactam induced thrombocytopenia. *J Pharm Pract*, 28 (2):204-206.
- Sime FB, Udy AA, Roberts JA. 2015a. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol*, 24:1-6.
- Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, Hahn U, Warner MS, Roberts JA. 2015b. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*, 70 (8):2369-2375.
- Sime FB, Roberts MS, Warner MS, Hahn U, Robertson TA, Yeend S, Phay A, Lehman S, Lipman J, Peake SL, Roberts JA. 2014. Altered pharmacokinetics of piperacillin in febrile neutropenic patients with hematological malignancy. *Antimicrob Agents Chemother*, 58 (6):3533-3537.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315 (8):801-810.
- Sorgel F, Kinzig M. 1994. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med*, 20 Suppl 3:S14-20.
- Soto J, Bosch JM, Alsar Ortiz MJ, Moreno MJ, Gonzalez JD, Diaz JM. 1993. Piperacillin-induced acute interstitial nephritis. *Nephron*, 65 (1):154-155.
- Steffl JL, Bennett W, Olyaei AJ. 2012. The old and new methods of assessing kidney function. *J Clin Pharmacol*, 52 (1 Suppl):63S-71S.
- Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, Waibel B. 2014. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy*, 34 (1):28-35.
- Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. 2010. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*, 14 (4):R126.
- Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, Krause SW, Maschmeyer G, Neumann S, Ostermann H, Penack O, Rieger C, Ruhnke M, Sandherr M, Schweer KE, Ullmann AJ, Cornely OA. 2014. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Ann Hematol*, 93 (9):1449-1456.

- Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. 2002. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*, 50 (3):425-428.
- Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, Hsu AJ, Carroll KC, Cosgrove SE. 2012. Does the piperacillin minimum inhibitory concentration for *Pseudomonas aeruginosa* influence clinical outcomes of children with pseudomonal bacteremia? *Clin Infect Dis*, 55 (6):799-806.
- Theuretzbacher U. 2012. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 54 (12):1785-1792.
- Udy AA, De Waele JJ, Lipman J. 2015a. Augmented renal clearance and therapeutic monitoring of beta-lactams. *Int J Antimicrob Agents*, 45 (4):331-333.
- Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, Wallis SC, Roberts JA, Lipman J. 2014. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care*, 18 (6):657.
- Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, Kirkpatrick CM, Kruger PS, Paterson DL, Roberts MS, Roberts JA. 2015b. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care*, 19:28.
- Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Hantschel M, Peter S, Schafhausen P, Rohde H, Lilienfeld-Toal MV, Bekereditian-Ding I, Libam J, Hellmich M, Vehreschild JJ, Cornely OA, Seifert H. 2014. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*, 69 (12):3387-3392.
- Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. 2010. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 107 (4):50-56.
- Weissinger F, Auner HW, Bertz H, Buchheidt D, Cornely OA, Egerer G, Heinz W, Karthaus M, Kiehl M, Kruger W, Penack O, Reuter S, Ruhnke M, Sandherr M, Salwender HJ, Ullmann AJ, Waldschmidt DT, Wolf HH. 2012. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 91 (8):1161-1174.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. 2003. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*, 36 (9):1103-1110.
- Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. 2010. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*, 99 (3):306-314.
- Zinner SH. 1999. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*, 29 (3):490-494.